

66. Rätselecke
16. Mai 2009 Fall 1
Dr. med. Soudah. FIAC
Dr. med. P. Soergel
Dysplasiesprechstunde



Fall 1

Anamnese:

Frau R. D, geboren am 28.02.1972

Regelmäßige Krebsvorsorge, immer unauffällig,
Vorstellung in Dysplasiesprechstunde der MHH
mit erstmaligem Pap III Auswärtsdiagnose.

Zytologie der Portio (T/8326/08) im Internet:

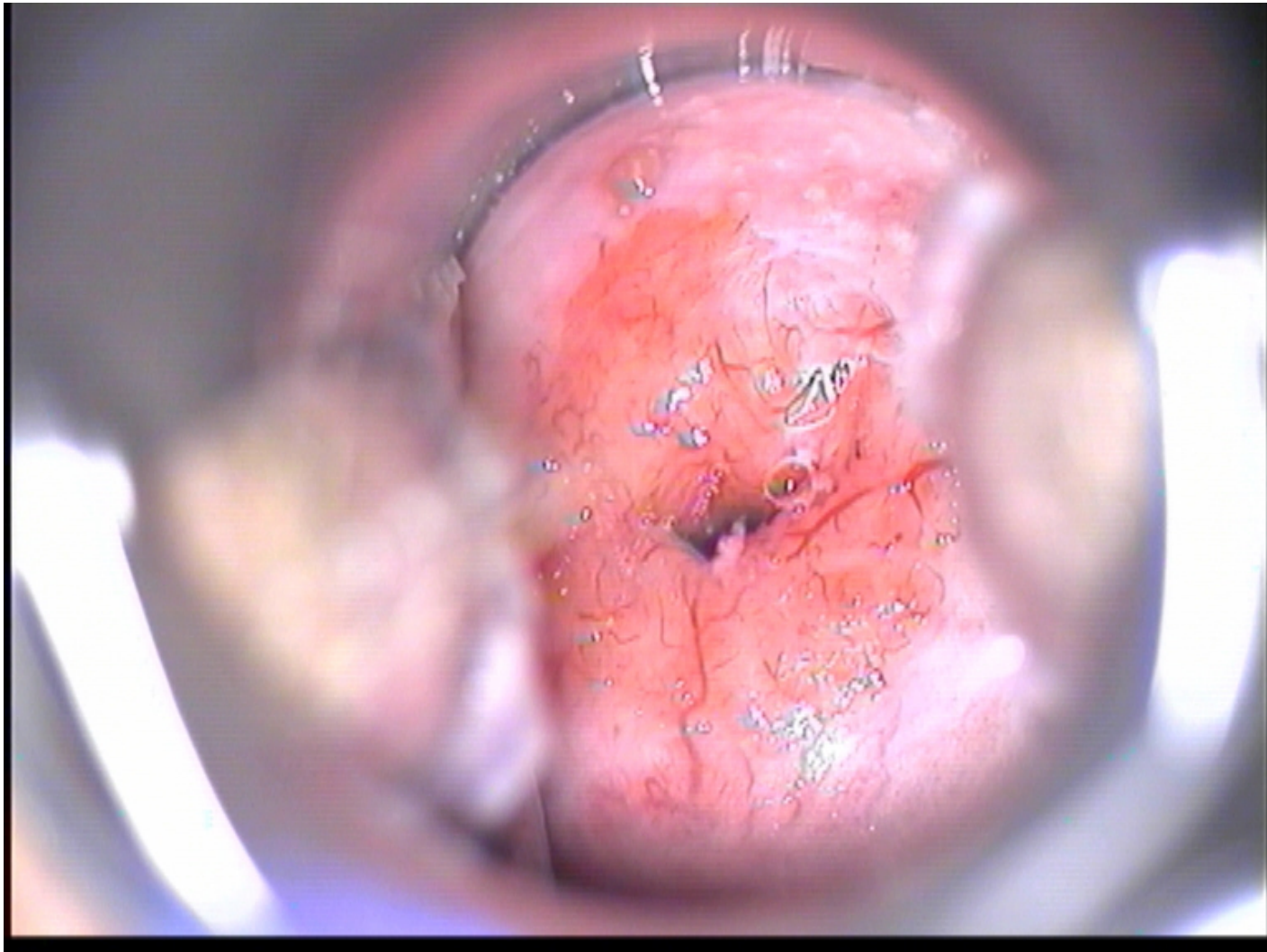
www.Klinikum-hannover.de/kdl/Pat/Cafo.htm (Rätselecke)

Sie finden mehrere Bilder von der Kolposkopie und
Zytologie der Portio

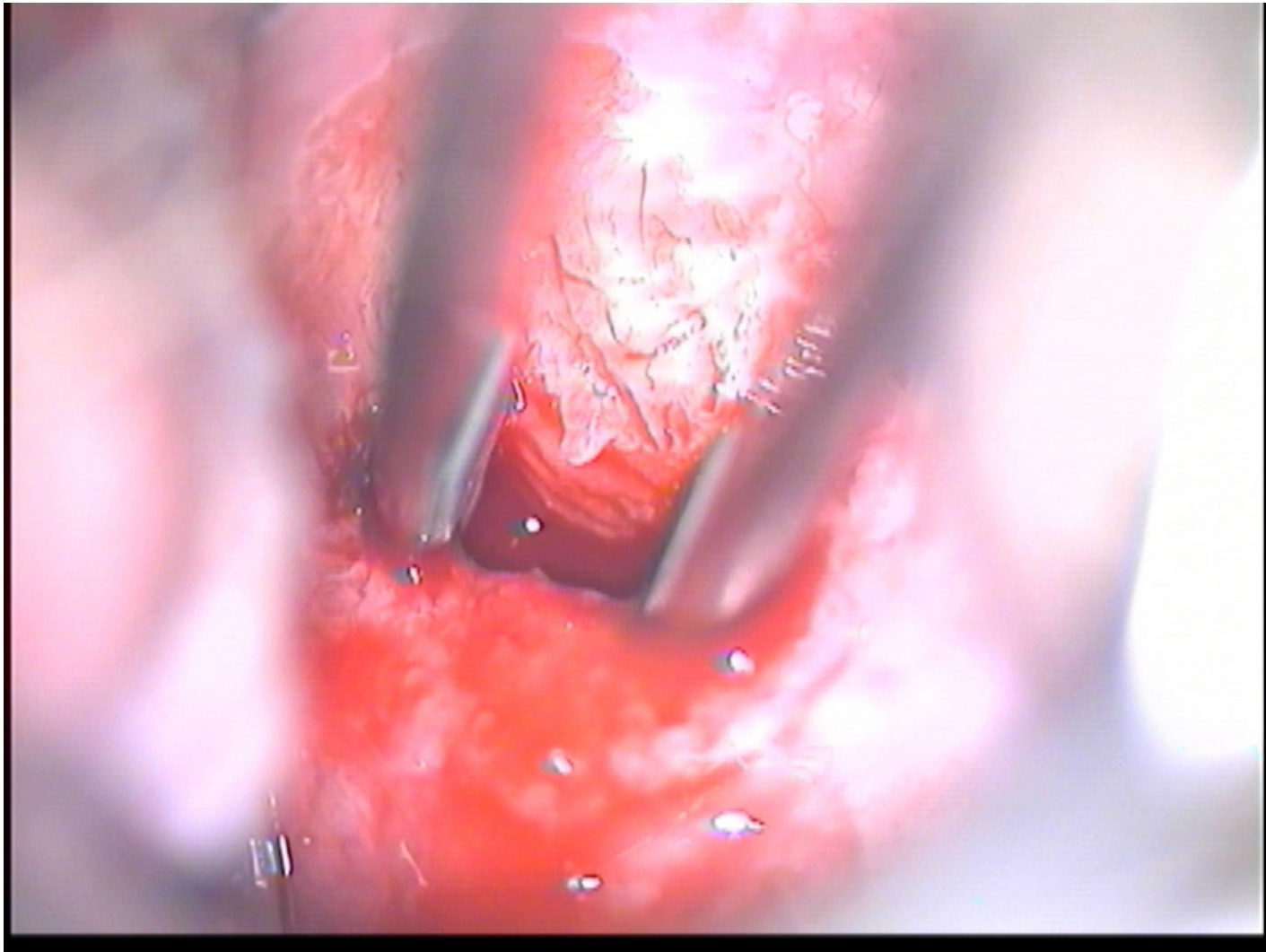
Frage:

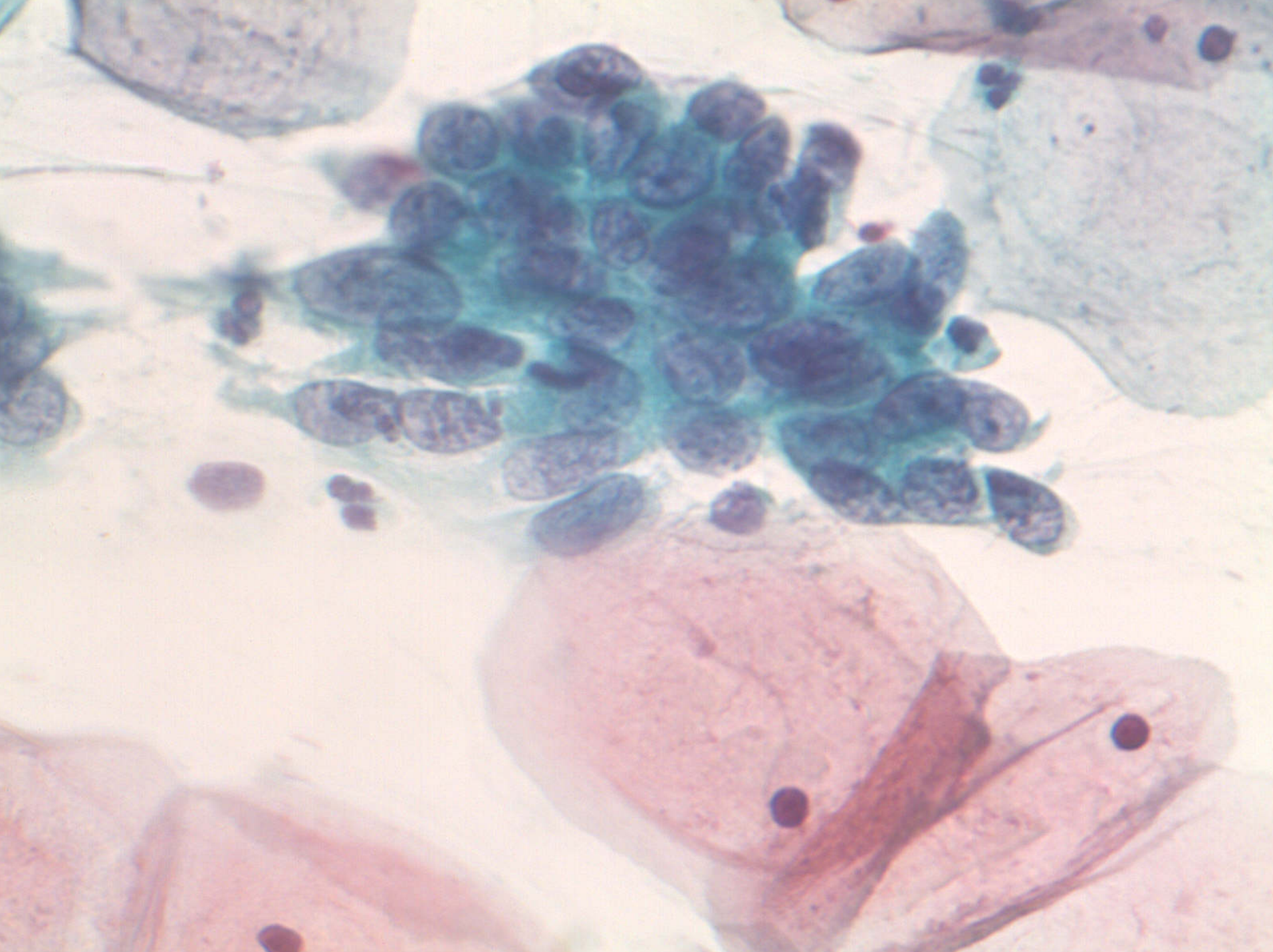
Infektiöse Ursache vs. Neoplasie

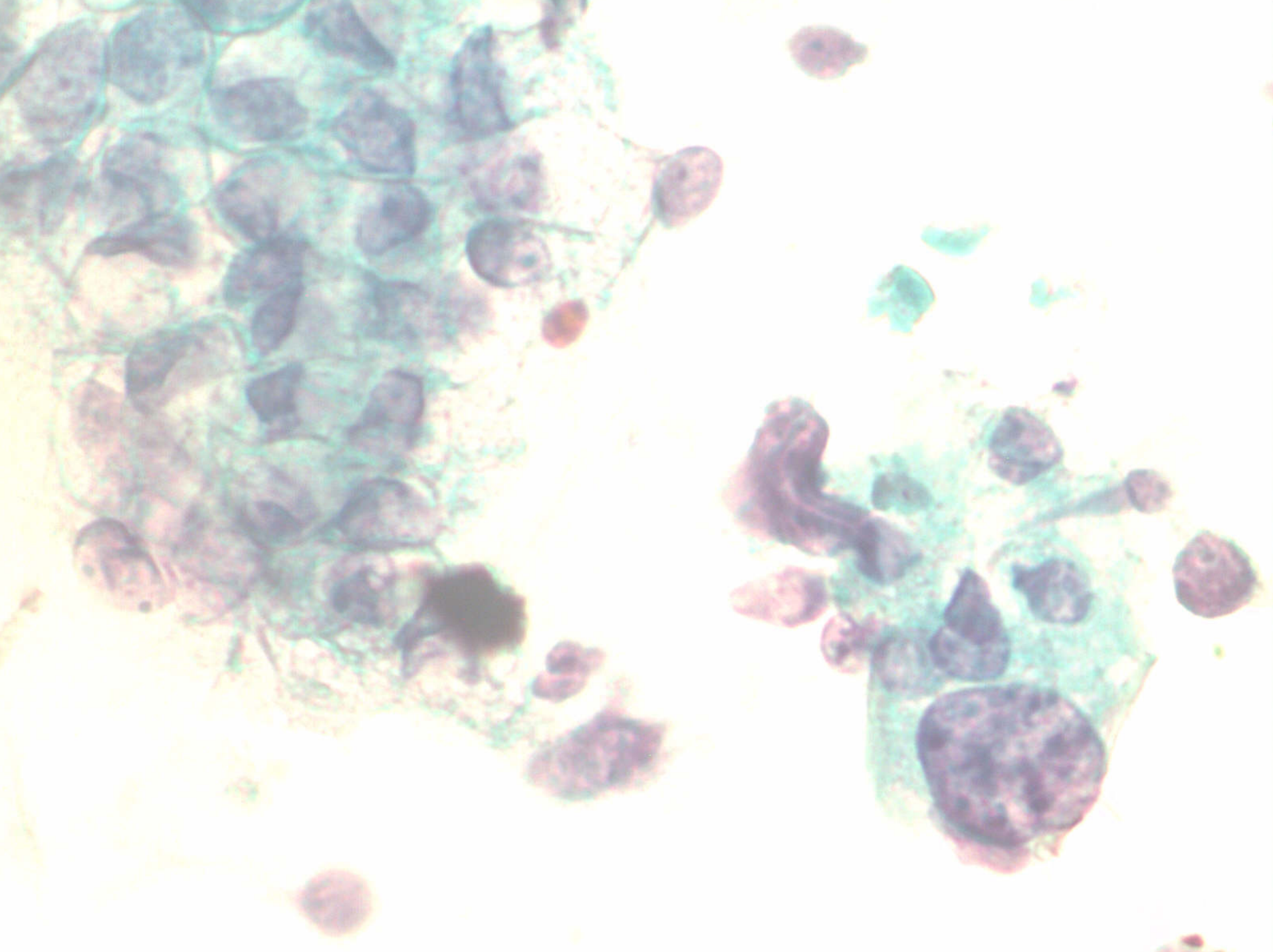
R, D * 28.2.1972

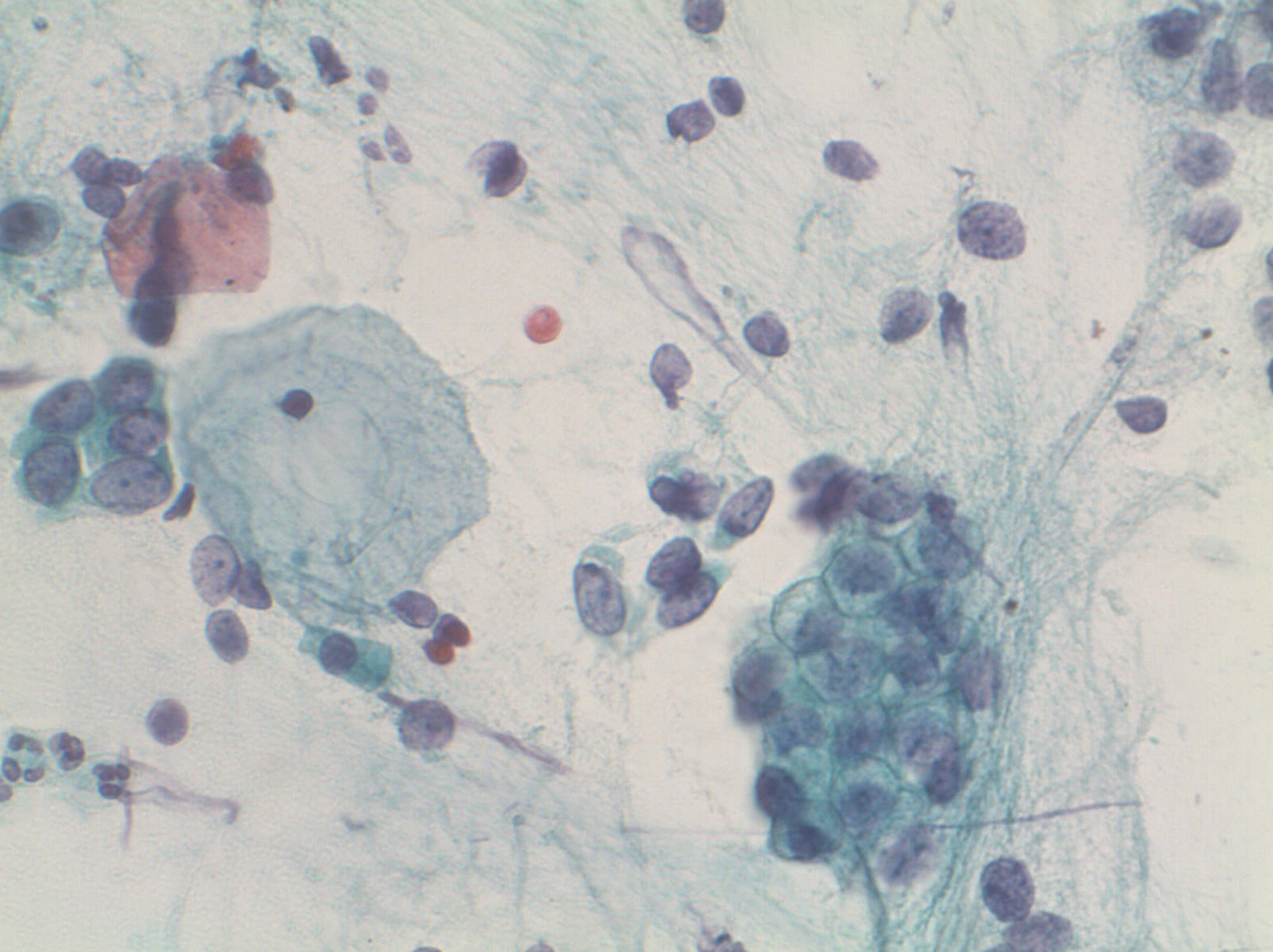


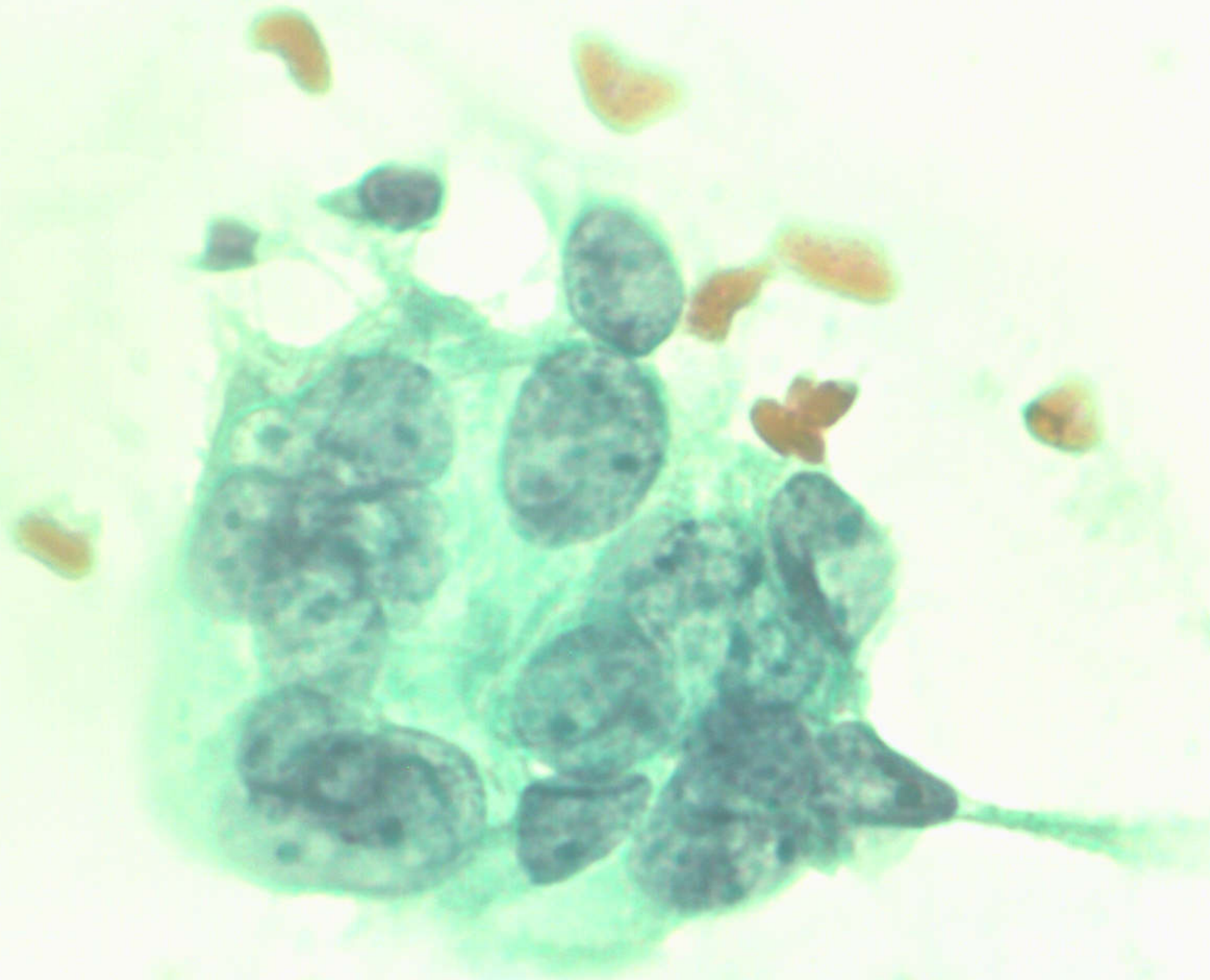
R, D* 28.2.1972





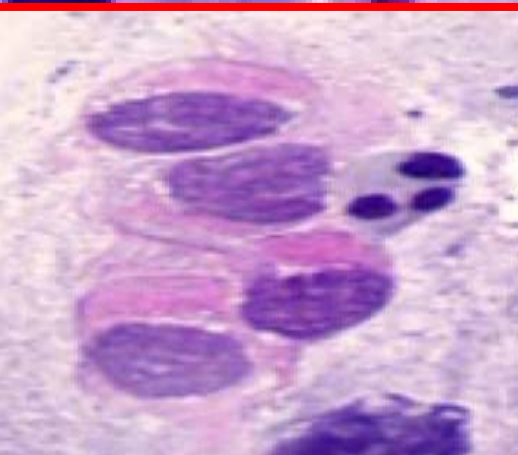
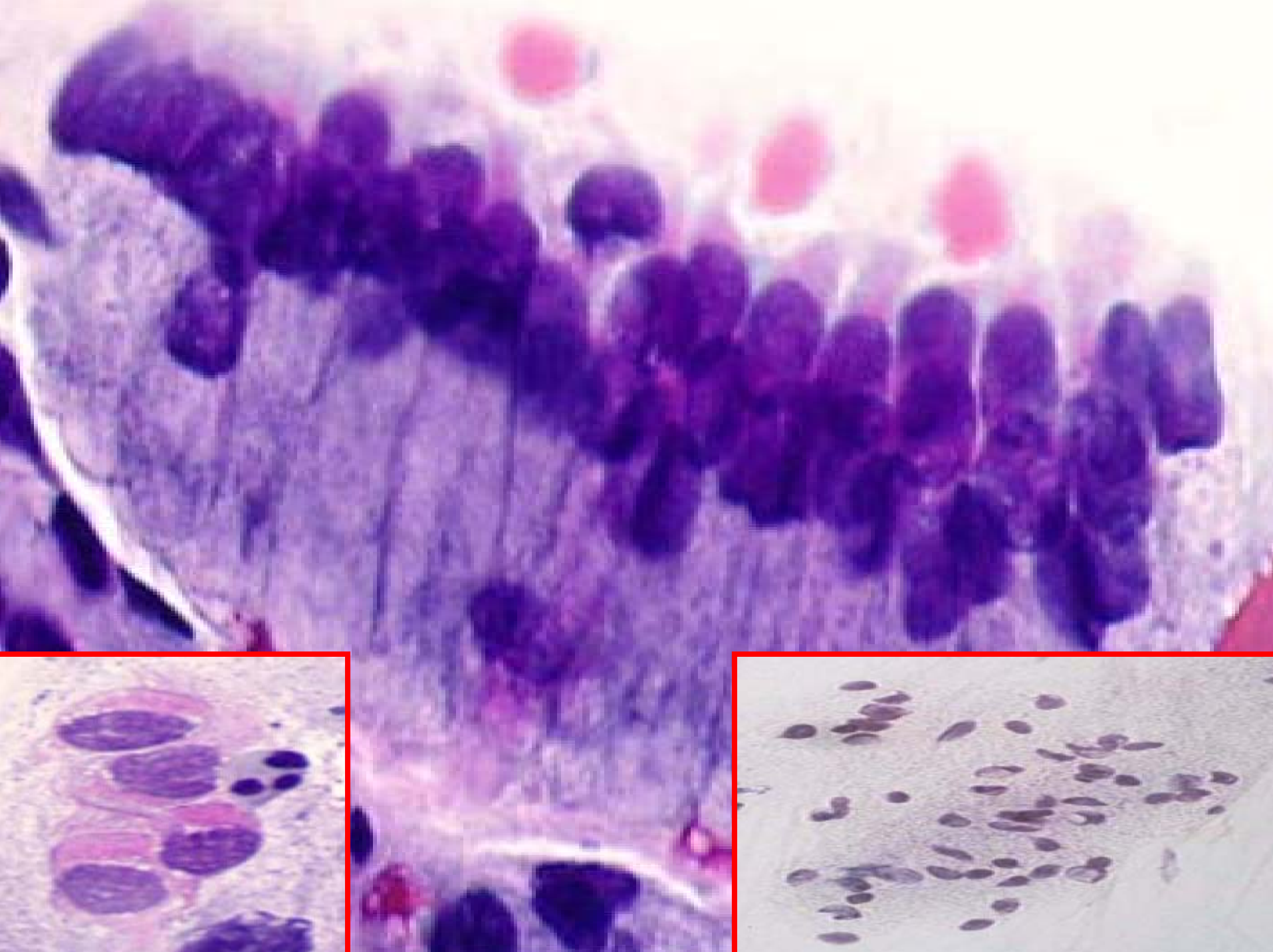




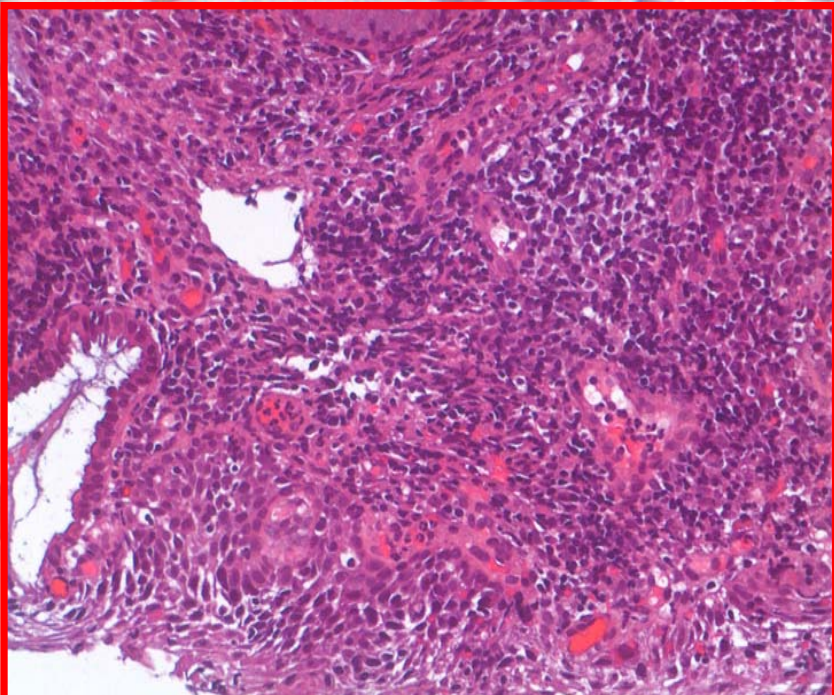
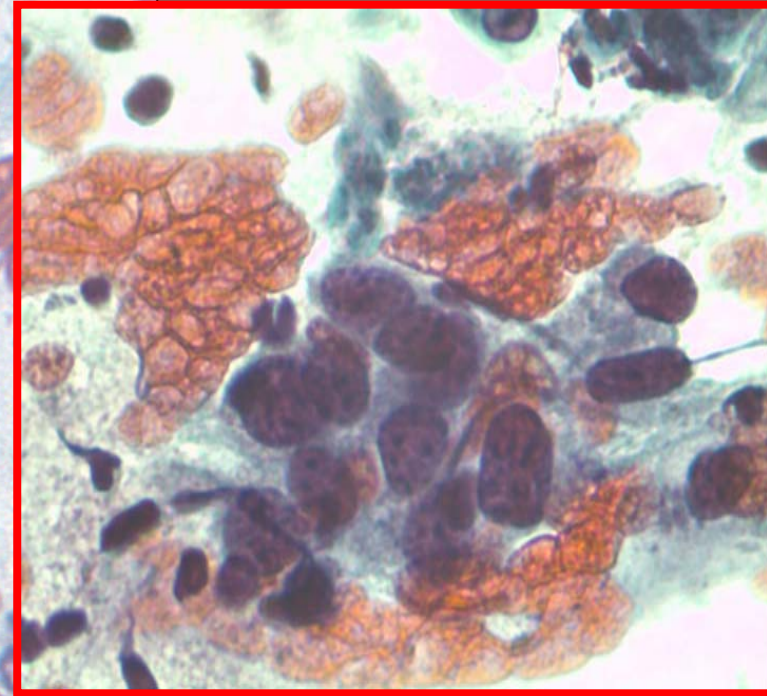
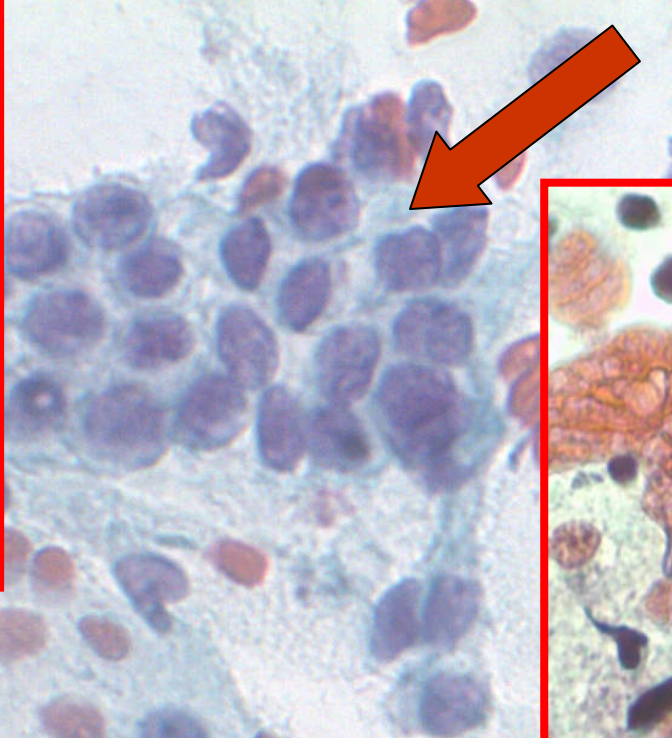
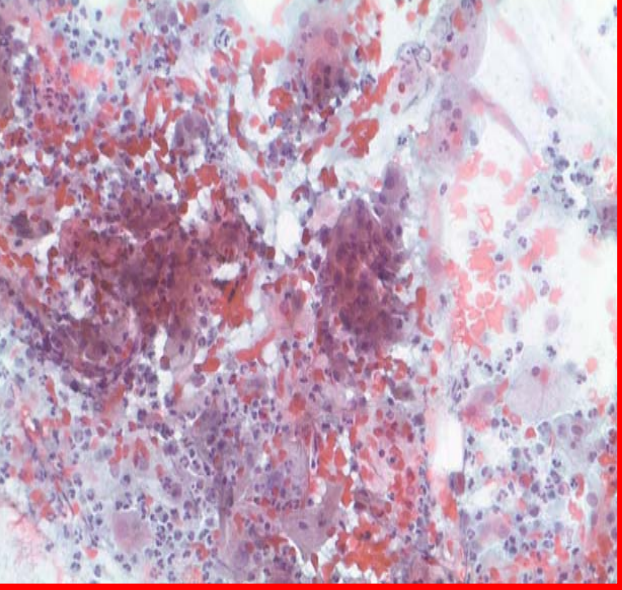


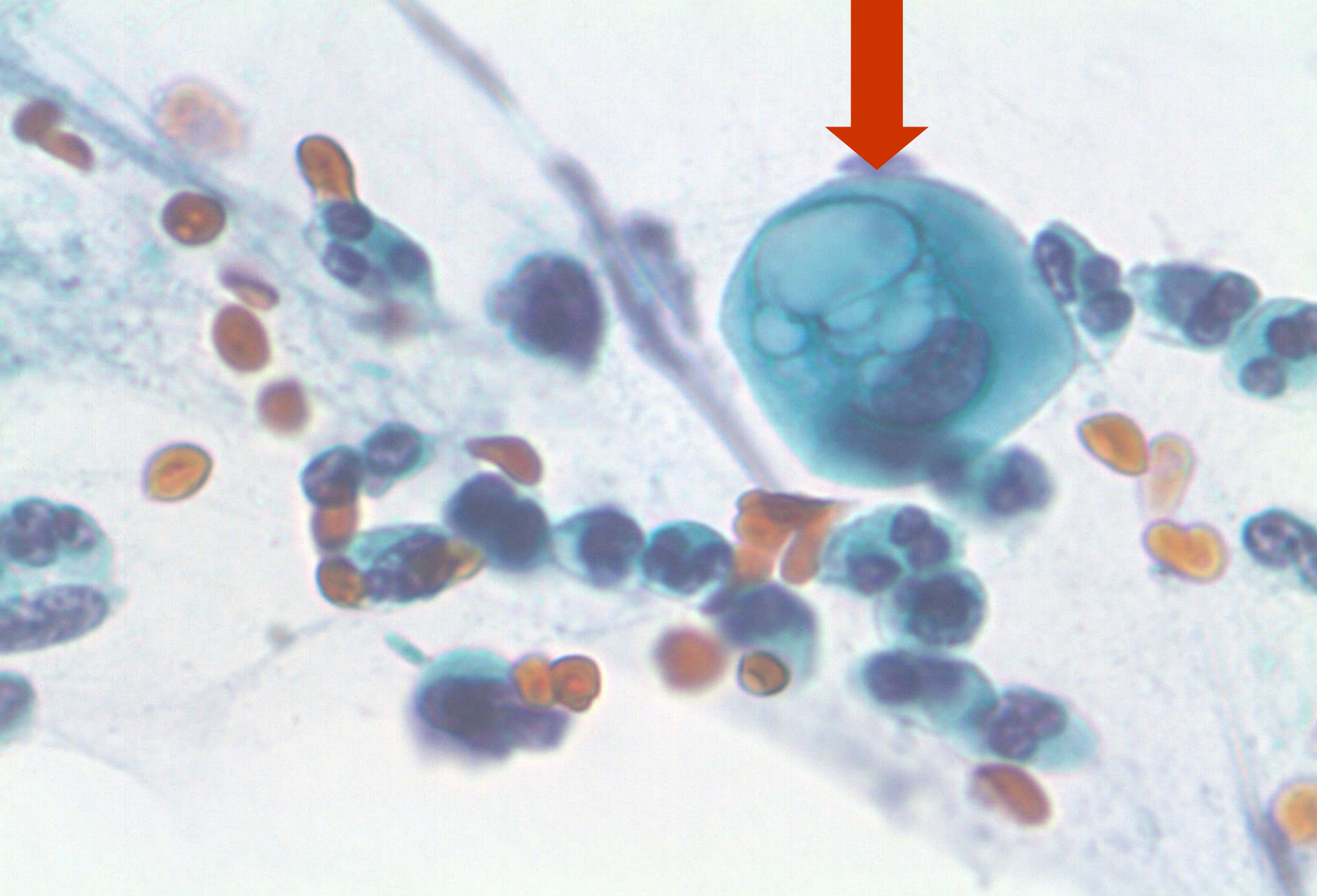
Differentialdiagnose:

1. Chronische Cervizitis
2. IUP-Veränderungen
3. Reparation/Regeneration
4. LUS (Low uterin segment)
5. Tubare Metaplasie
6. Endometriose
7. Mikroglanduläre Hyperplasie (MGH)
8. Papilläre Endocervizitis (Polypen)
9. AGC, atypical glandular cells
10. Invasives Adenocarcinom der Cervix Uteri
11. Invasives Adenocarcinom von endometroiden Typ
12. Metastasen

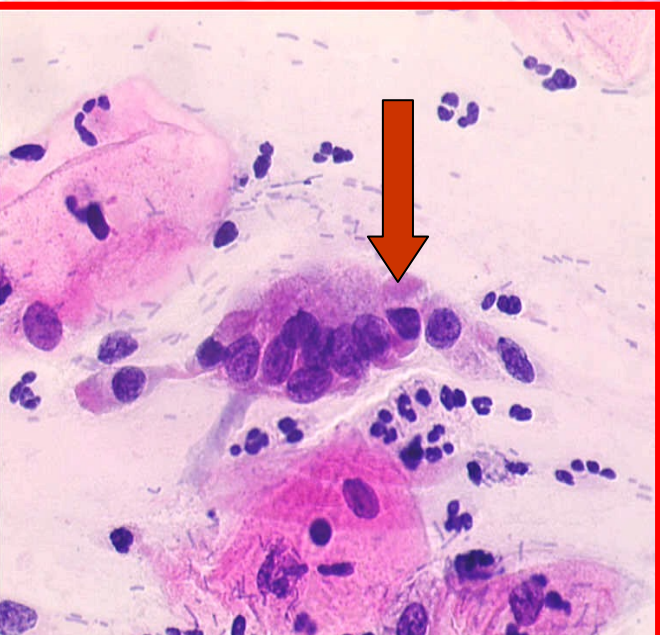
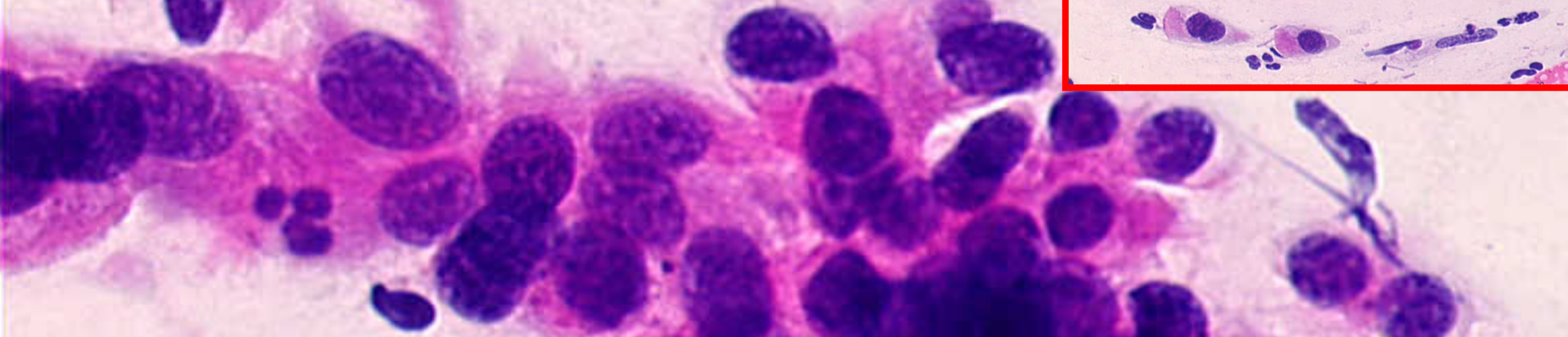
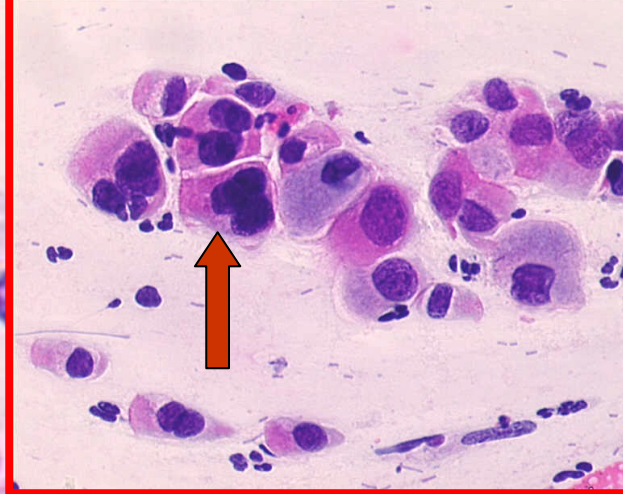
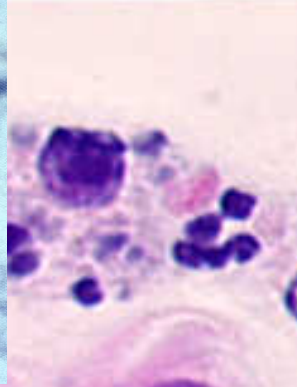
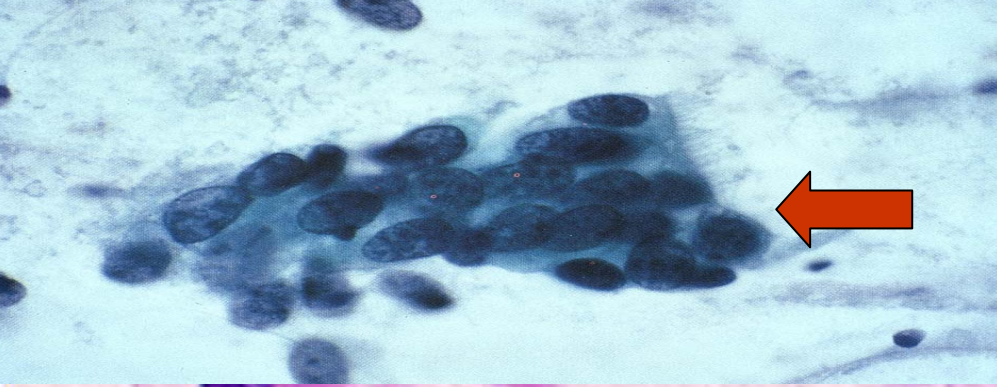


Chronische entz. Zervizitis
T.7000.8 E.22260.8

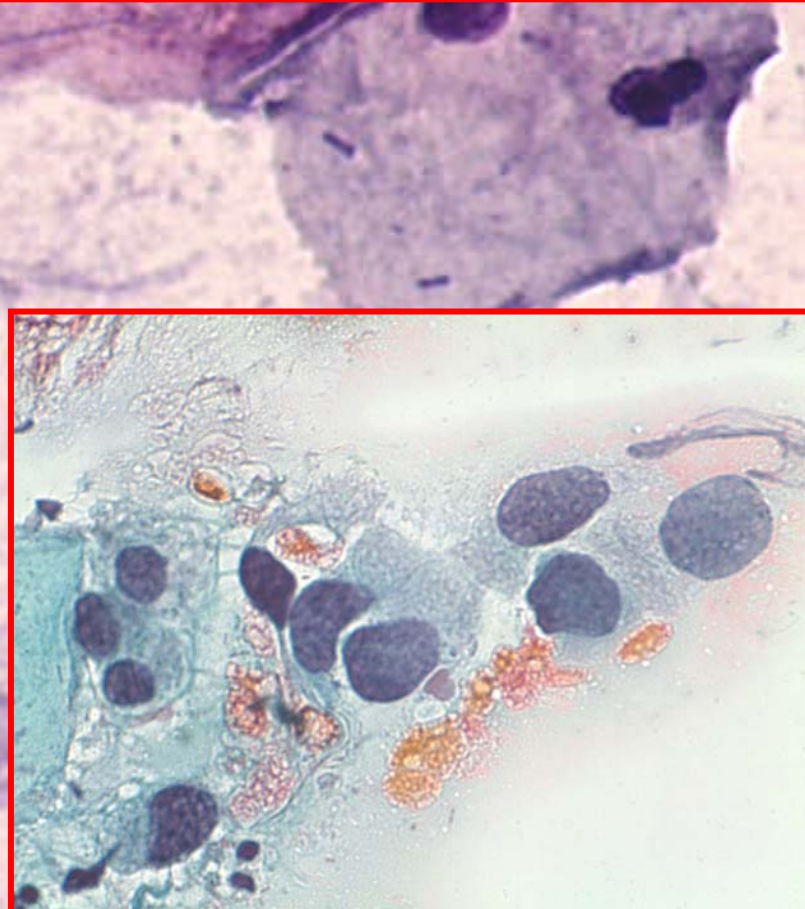
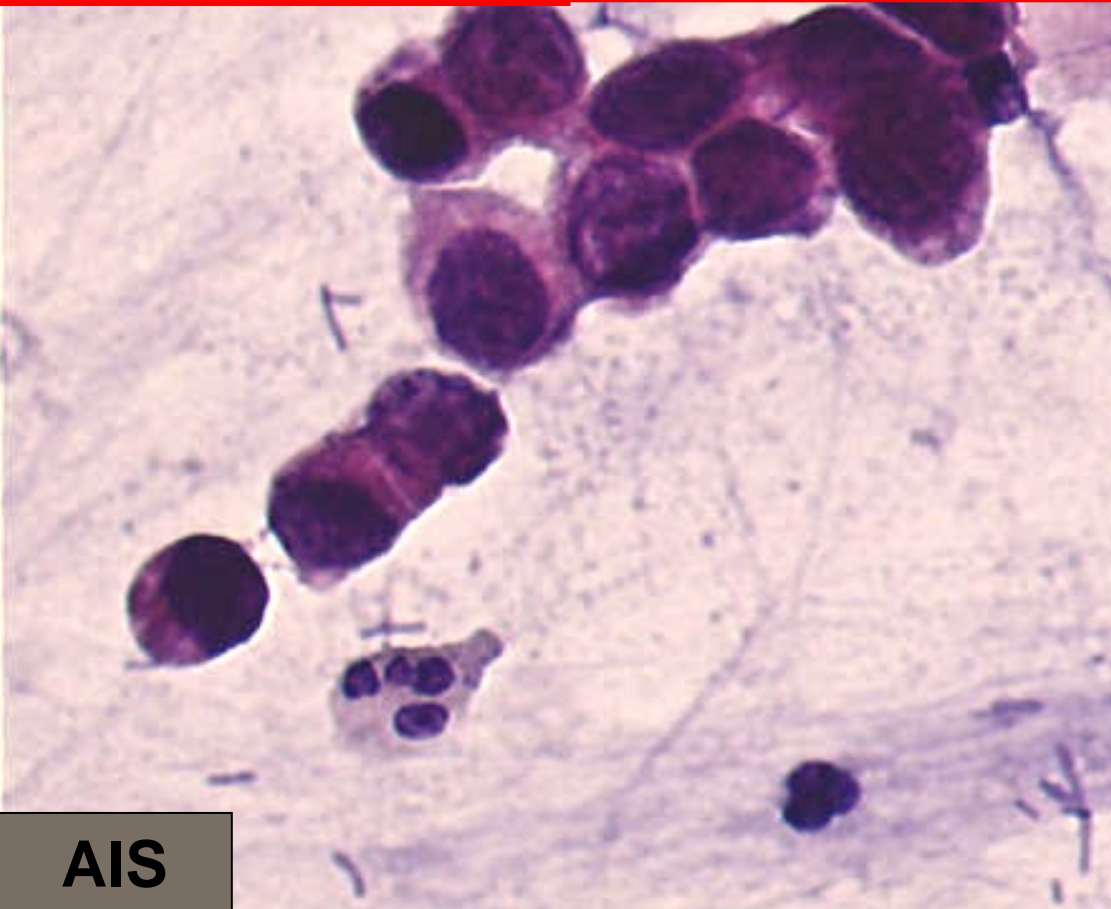
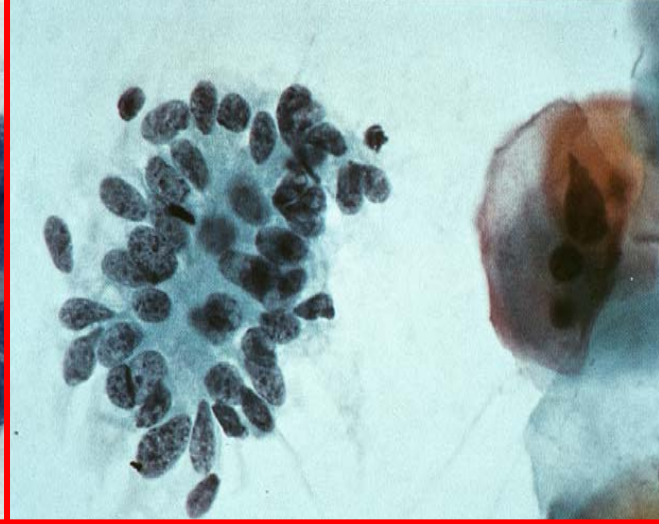
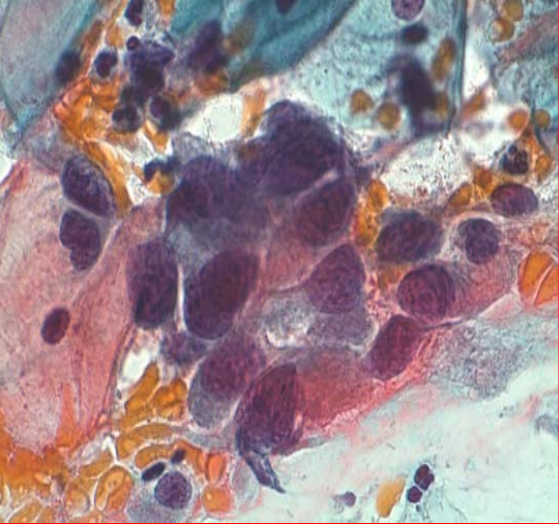




IUP-Anlage



Tubare Metaplasie
Prof. Schenck München



AIS

Adenocarcinoma in situ (AIS)

Sauberer Hintergrund

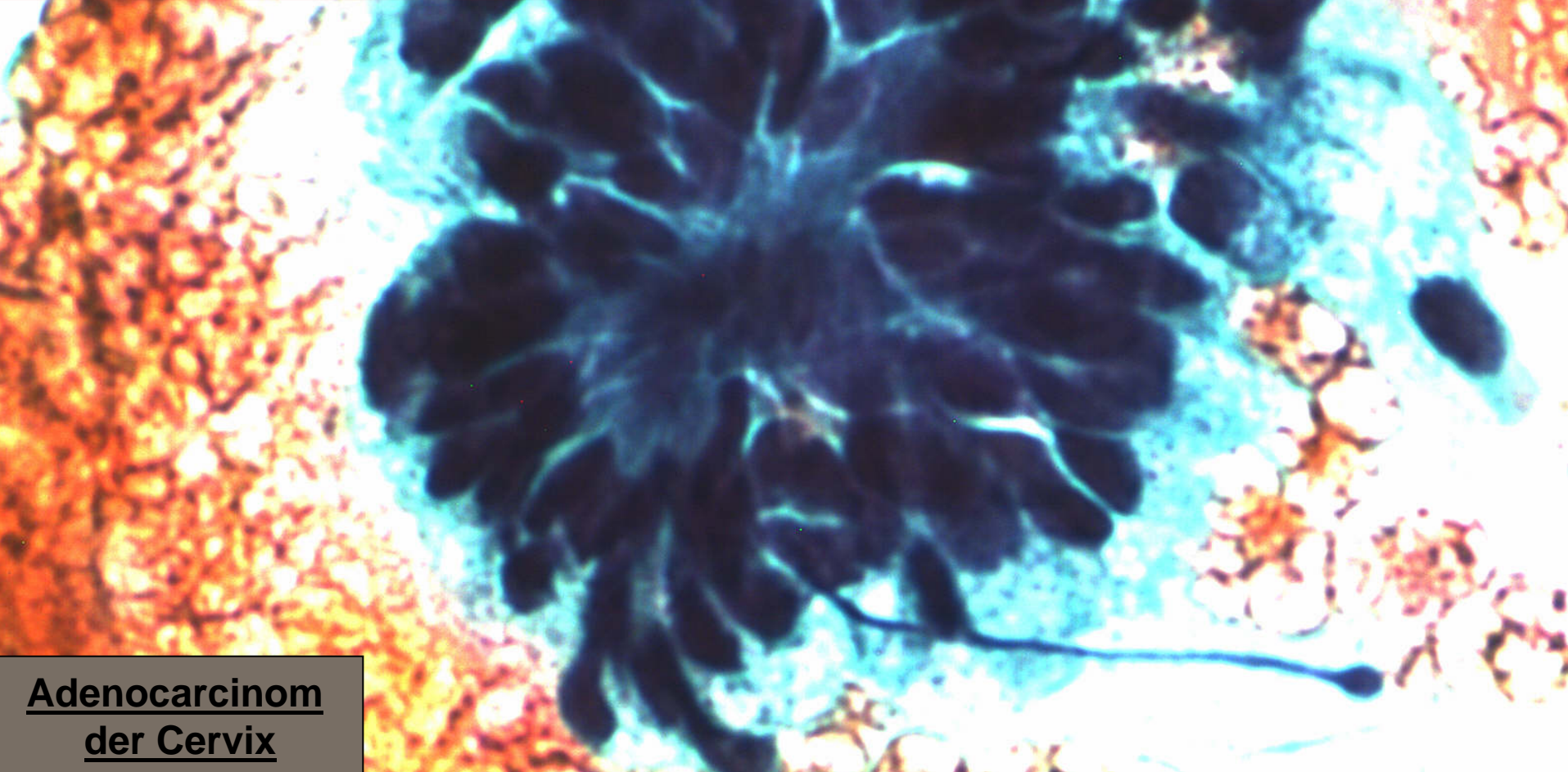
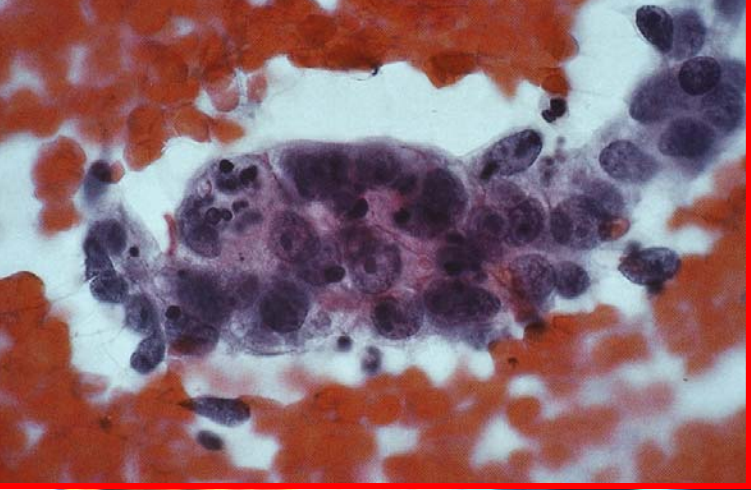
Meist Bildung von Gruppen, selten einzelne Zellen

Rosetten mit chrysanthemenartige Formationen und ausgefransten Rändern

Längliche Kerne mit irregulärer Chromatin- verteilung

Palisaden angeordnete Kerne mit Überlappungen

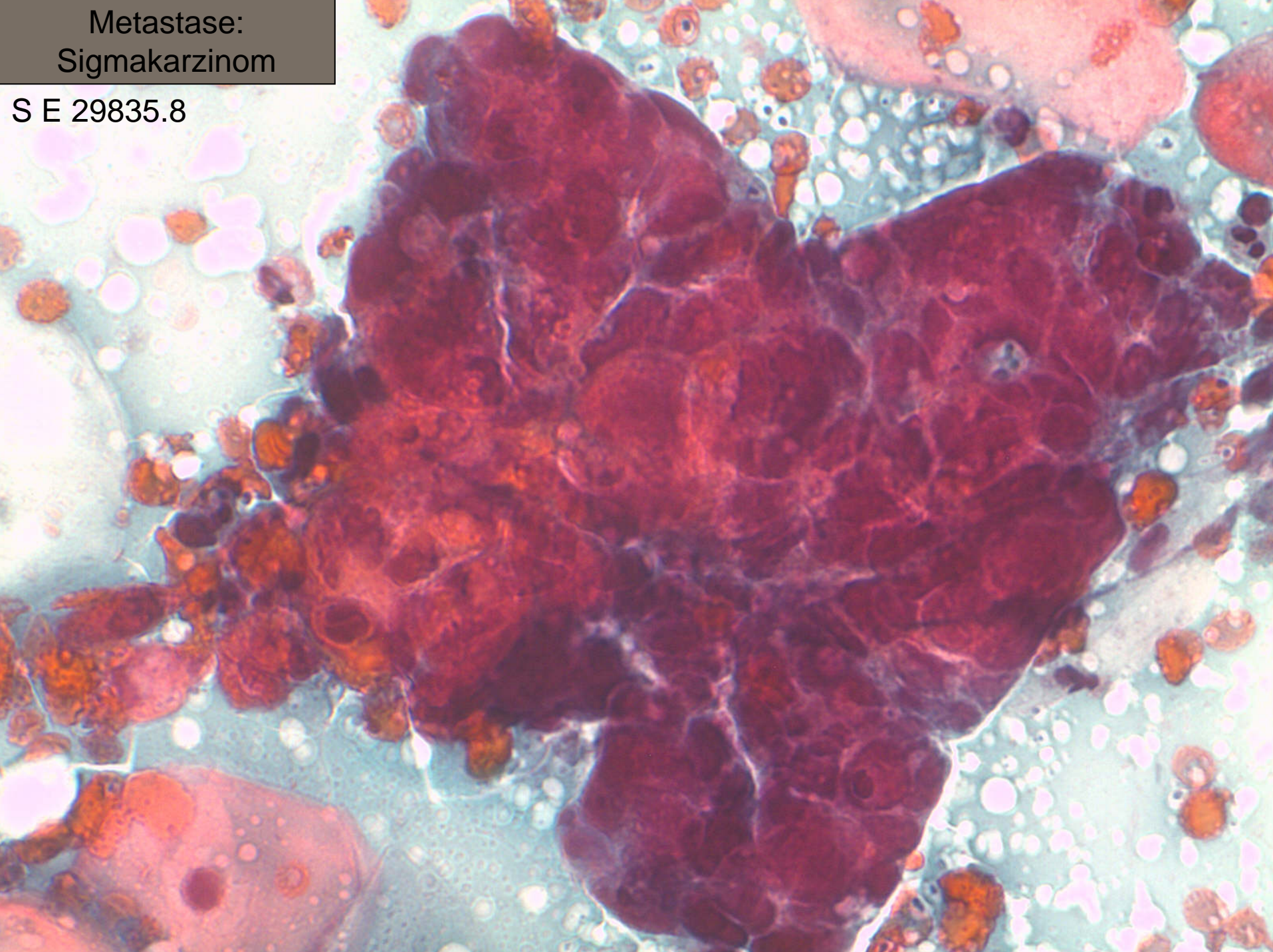
Selten kleine Nukleoli/eosinophiles Cytoplasma



Adenocarcinom
der Cervix

Metastase:
Sigmakarzinom

S E 29835.8



Diagnose:
AIS, PAP-Klassifikation IVa

AIS ist selten und eine schwere
zytologische Diagnose

Gyn-Abstriche 2007-2008
Dysplasiesprechstunde
N= 3136

<u>PAP-</u> <u>Klassifikation</u>	<u>Vulva</u> <u>N=76 %</u>	<u>Portio</u> <u>N= 2901 %</u>	<u>Cevix</u> <u>N= 159 %</u>
O	5 6.5	32 1.1	3 1.8
I	n.d	155 5.3	8 5.0
II	30 39.4	1542 53.1	118 74.8
IIw	12 15.7	227 7.8	5 3.1
III	n.d	49 1.6	6 3.7
IIID	23 30.2	706 24.3	6 3.7
IVa	3 5.2	154 5.3	6 3.7
IVb	n.d	14 0.48	3 1.8
V	2 2,6	22 0.7	2 1.2

Häufigkeit Atypical glandular cells
(AGC=AEC=ACC) PAP III

Autor:	AGC	%
Lai et al 2001	113/103073	0.1
Chen and Yang 2008	317/332470	0.1
Daniel et al 2005	456/1000.00 0	0.043

AIS N/% PAP IVa
9/7.9
18/5.49
40/20.3

MHH (AGC)	26/3136	0.82
------------------	----------------	-------------

MHH (AIS)	6/23.0
------------------	---------------

Häufigkeit Atypical glandular cells
(AGC=AEC=ACC) PAP III

Autor:	AGC	%
Lai et al 2001	113/103073	0.1
Chen and Yang 2008	317/332470	0.1
Daniel et al 2005	456/1000.00 0	0.043

AIS N/% PAP IVa
9/7.9
18/5.49
40/20.3

MHH (AGC)	23/3136	0.82
------------------	----------------	-------------

MHH (AIS)	6/23.0
------------------	---------------

Häufigkeit der AIS

Durchschnittsalter: 35. J
CIS:AIS= 50:1

Etherington IJ, Luesley J:
J Lower Gen Tract Dis
2001; 5: 94-8

Häufigkeit der AIS

AIS mit HPV 28%

AIS ohne HPV 0.9% (Chen and Yang 2008)

AIS: CINIII= 1: 50

AGC: ASC= 1: 80

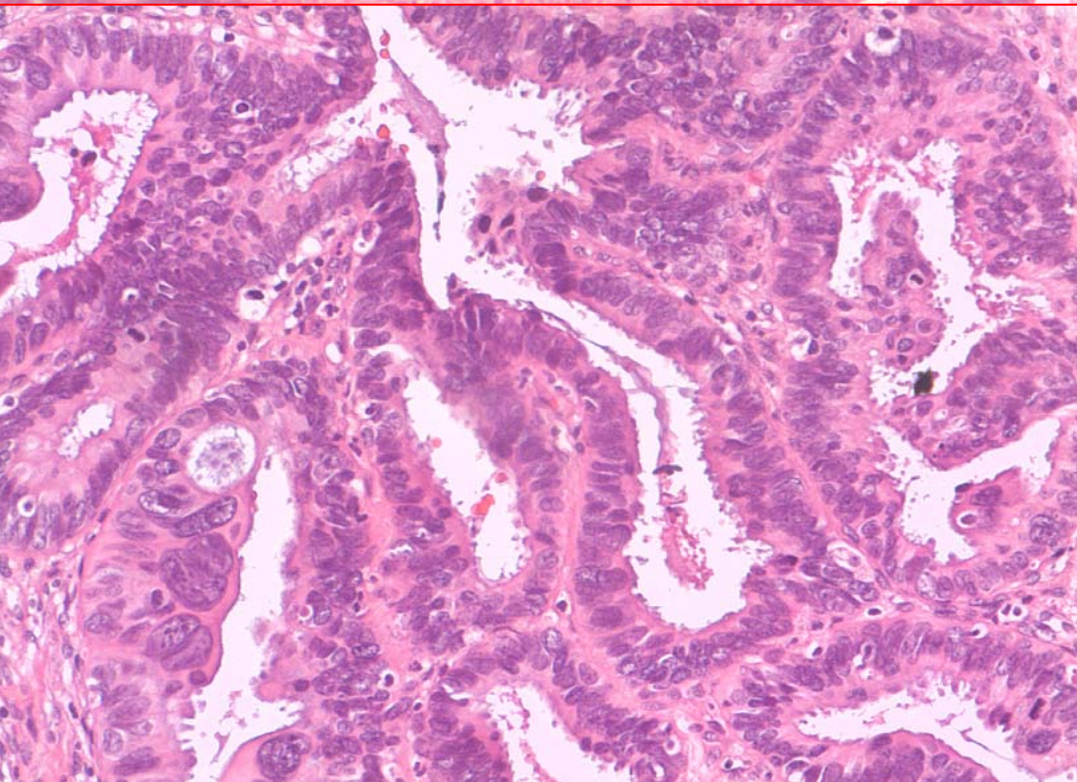
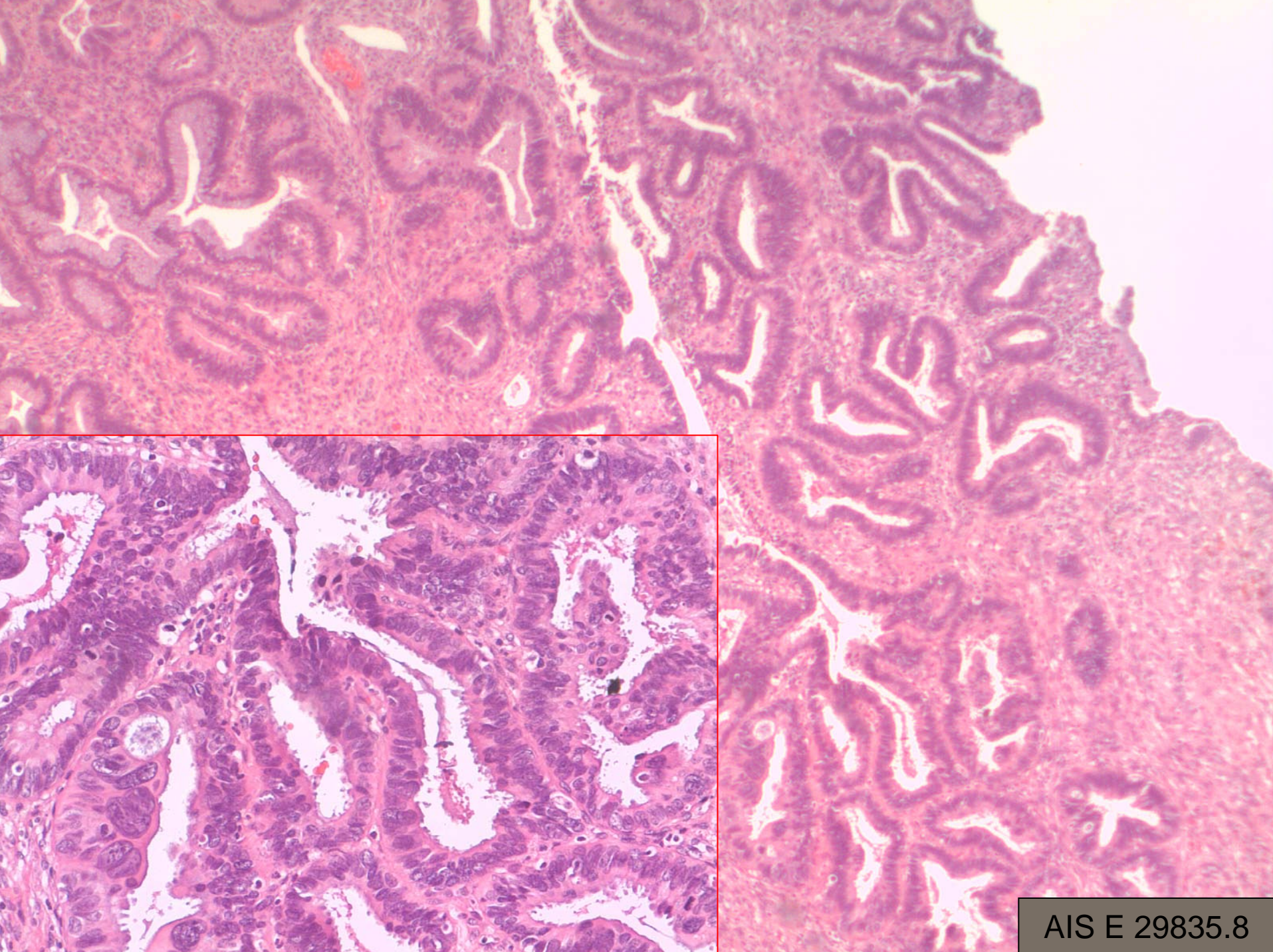
AIS mit HSIL= (46-72)% (Slama etal, 2006)

Rezidiv:

AIS mit freie Ränder 14%

AIS ohne freie Ränder 50%

False negativ (Sampling/laboratory error) (36-50)% (Rub etal, 2004)



AIS E 29835.8

Literatur

- ❖ Lai et al, Acta cytol. 52(5) 563-7 2001
- ❖ Chen and Yang, Cancer. 25(114) 236-41 2008
- ❖ Slama et al, Ceska gynekol. 71(6) 446-50 2006
- ❖ Etherington and Luesley, J. low tract dis. 5(2)94-98 2001
- ❖ Daniel et al, Int. J. gynecol. Obstet. 91(3) 238.40 2005
- ❖ Rub et al, Cancer 25:102(5) 280-7 2004
- ❖ Schoolland et al, Cancer 25:96(6) 319-22 2002
- ❖ Selvaggi, Diagn. Cytopathol. 26(6): 409 2002
- ❖ Lundeen et al, Diagn. Cytopathol. 26(1) 35-40 2002
- ❖ Krame et al, Cancer 25, 93(1)8-15 2001
- ❖ Dushyant Singh Gaur et al, Jour. Of Cytology 25(1) 33-35 2008
- ❖ Schlesinger und Silverberg 1999
- ❖ Dunton CJ. Obstet.Gynecol Clin North Am. 35(4):623-32 2008
- ❖ Salani et al, Am J Obstet Gynecol 200 (2): 182.e11-5 2008
- ❖ Zhao C et al, Acta cytol. 53(2): 153-9 2009

Klinikum Region Hannover

OA Dr. B. Völker
Hautklinik Linden

Ricklinger Straße 5
Hannover

Anamnese

- 19-jährige Patientin, bisher gesund
- Bissverletzung am rechten Zeigefinger durch Ratte (aus Zoohandlung)
- Lymphadenopathie und Fieber bis 38,6 Grad
- an der Bissstelle und an 4 weiteren Stellen Knoten mit ödematösen Randwall, zentraler Nekrose und Einsenkung

Bissstelle



sternal



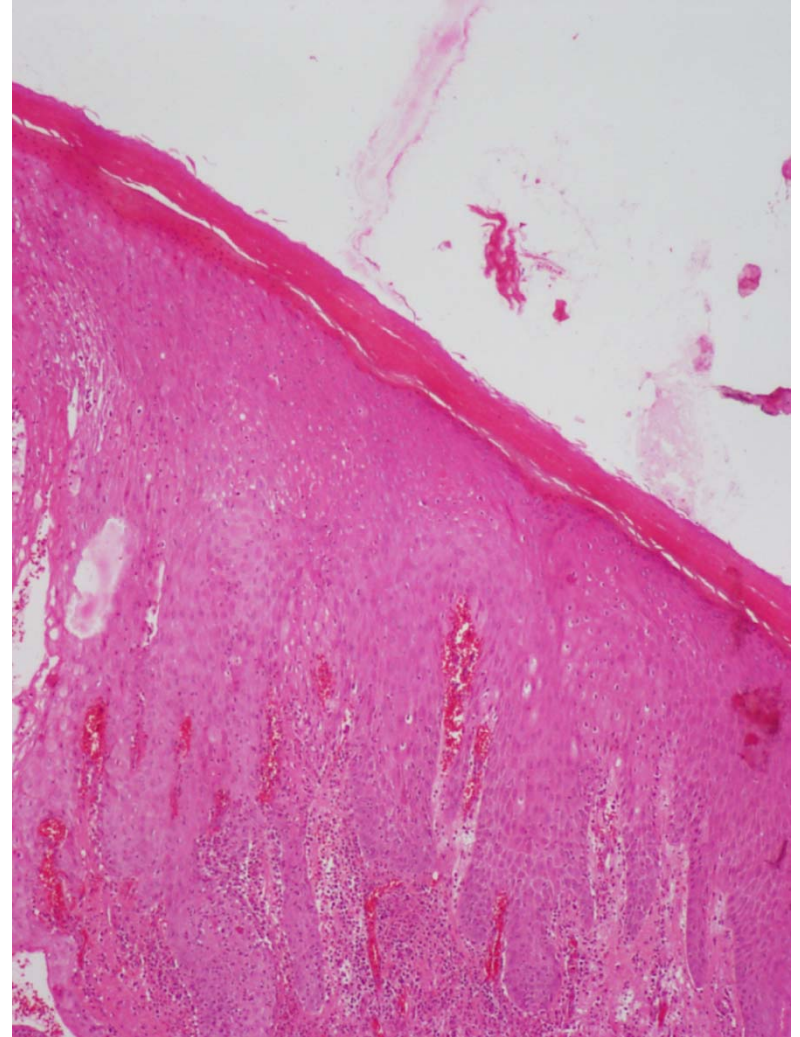
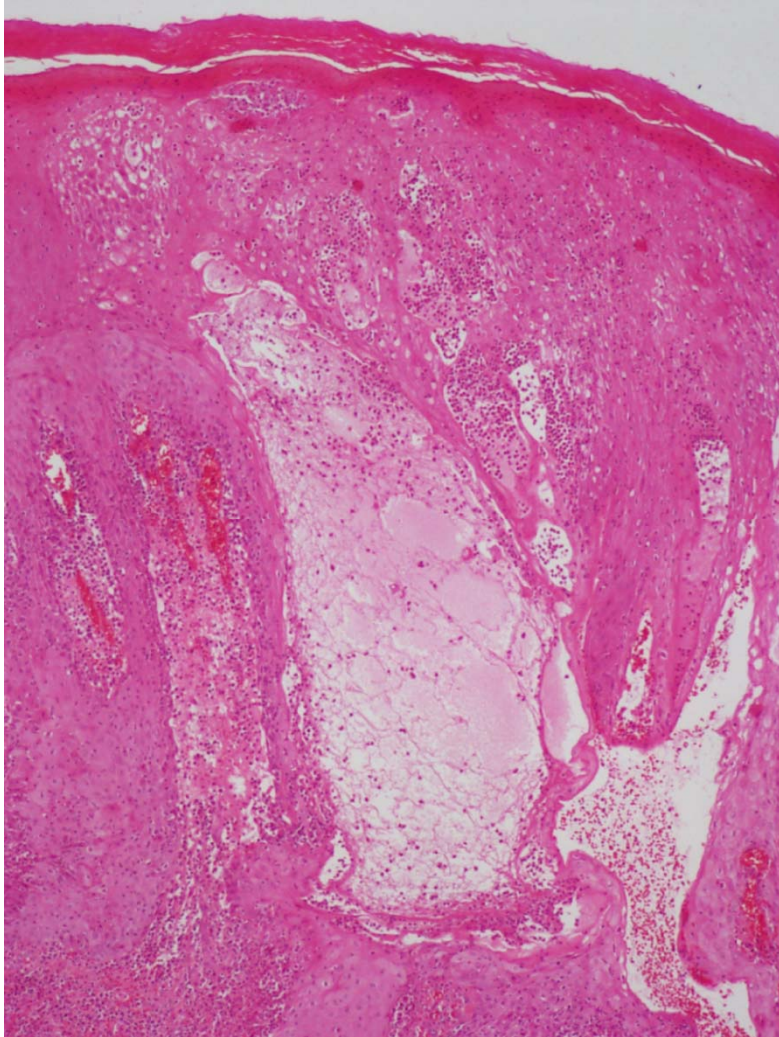
sternal



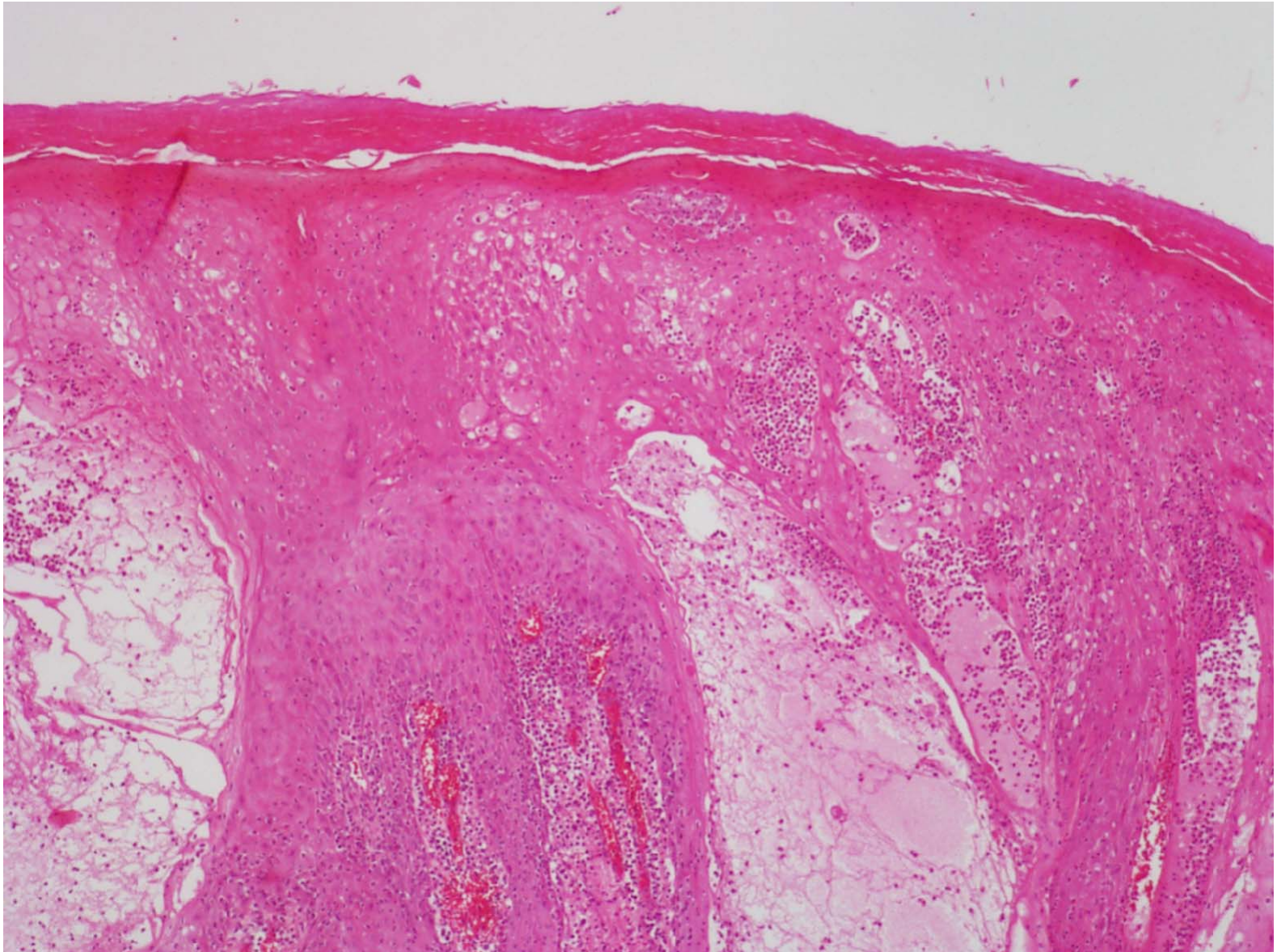
Klinische DD

- Anthrax (Pustula maligna)
- Herpesvirusinfektion
- Parapoxviren
 - Ecthyma contagiosum Orf
 - Melkerknoten
- Orthopoxvirusinfektion

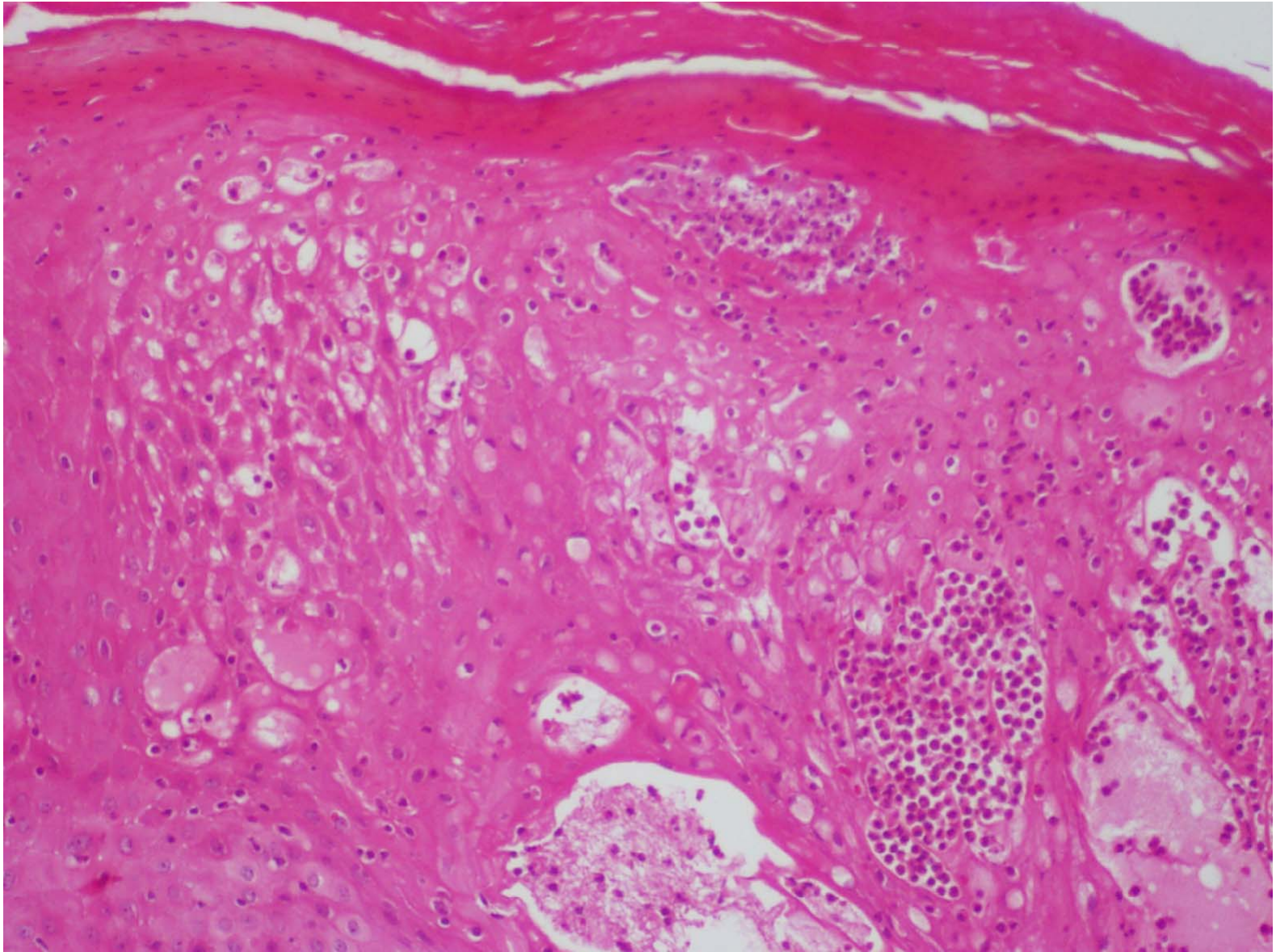
Massive Akanthose



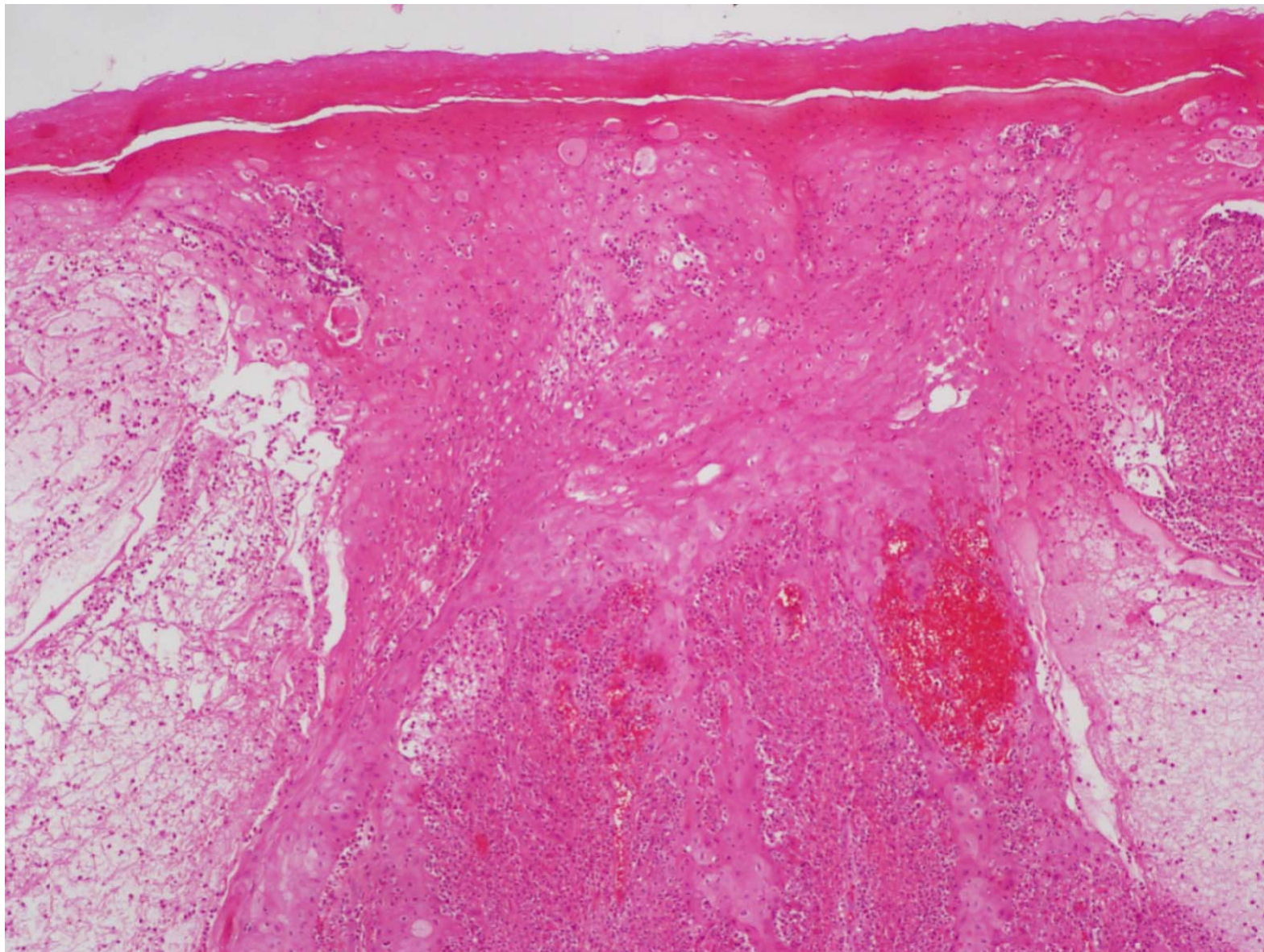
Retikuläre Degeneration und multilokuläre Vesikel



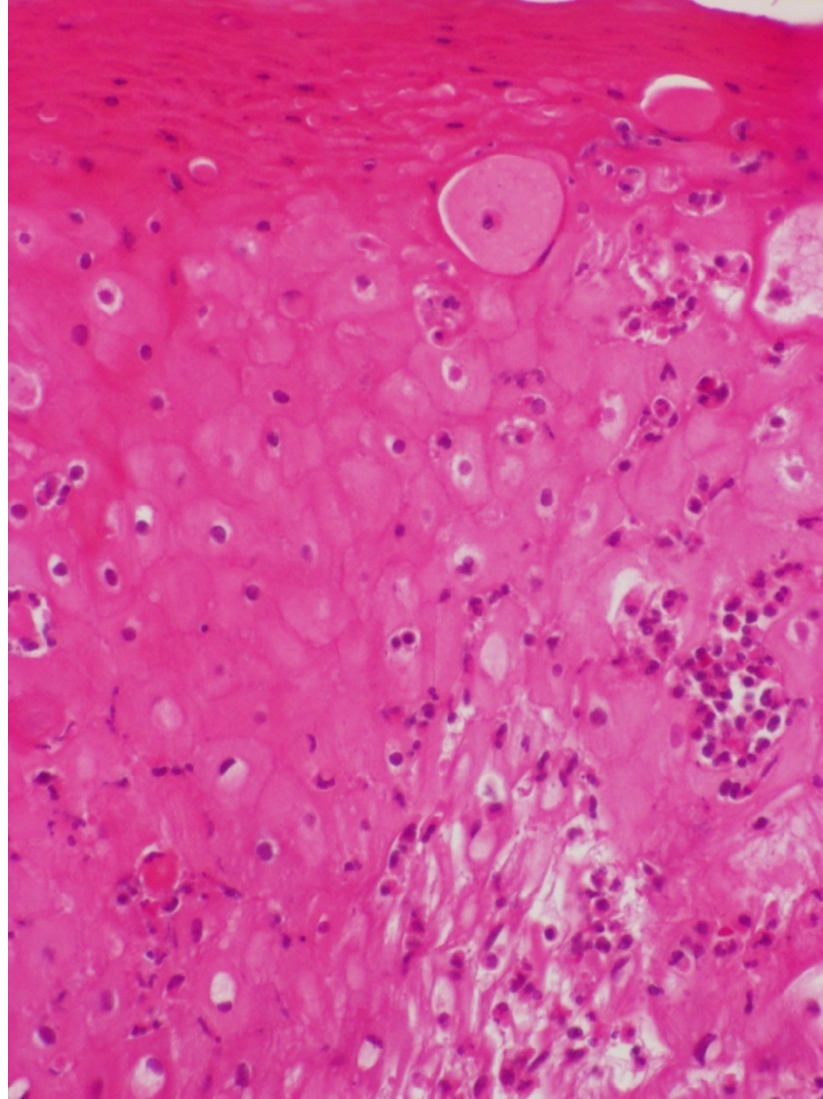
Retikuläre Degeneration, Nekrosen, Neutrophile Granulozyten



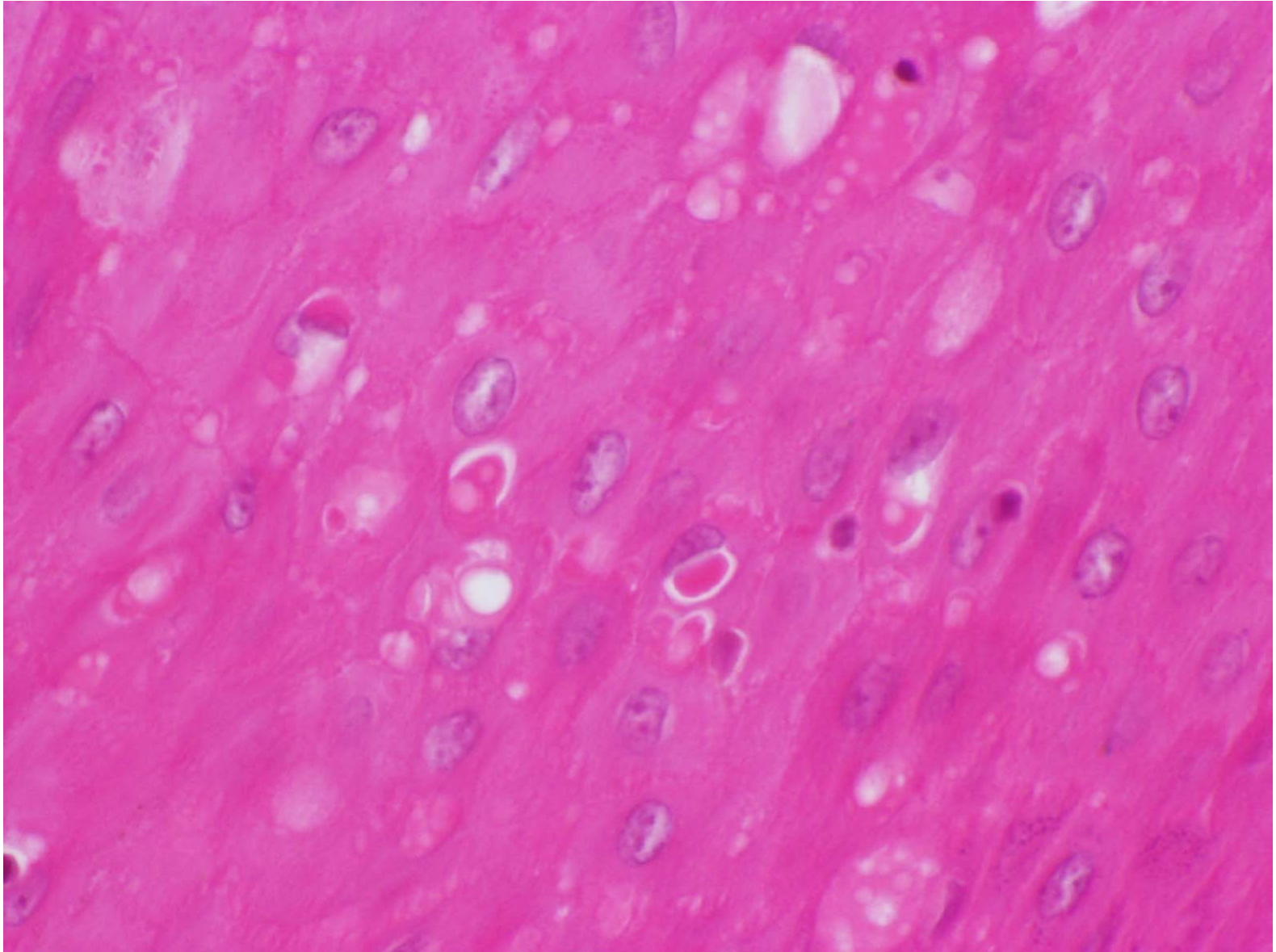
Intrazelluläres Ödem, Ballonierung, retikuläre Degeneration, Vesikel



Zellschwellung



Eosinophile intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen

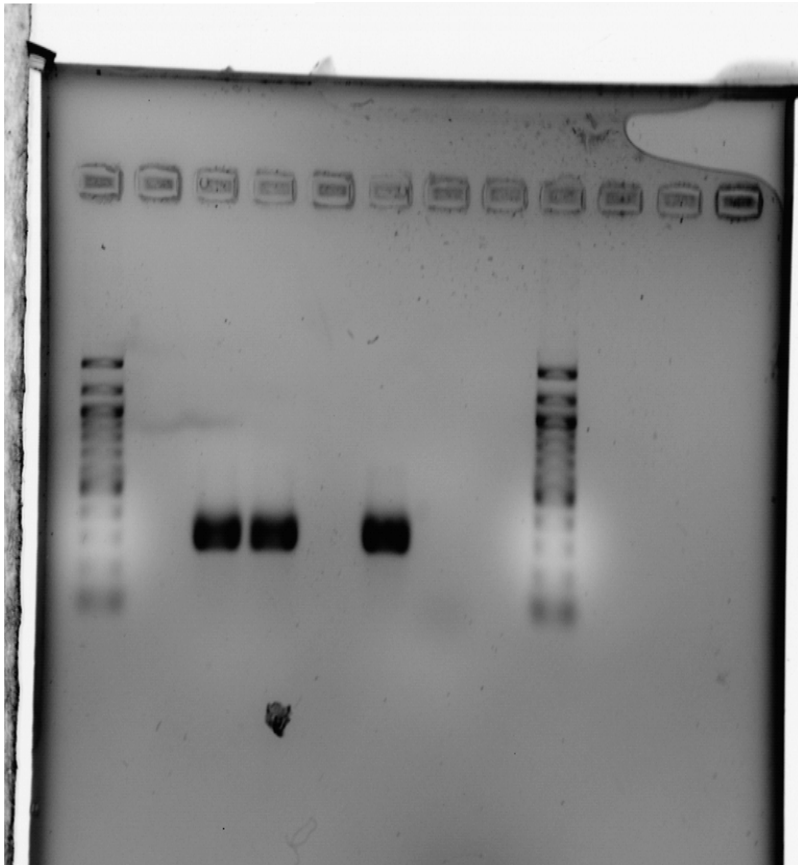


Histologische DD

- Orthopoxvirusinfektion
- Parapoxvirusinfektion

Elektronenmikroskopisch Orthopockenviren Orthopocken-PCR positiv

(Dr. W. Eichhorn, LMU München, Tierärztliche Fakultät)



- Spuren 3 und 4 Eluate der Aufreinigung über Qiagen-Säulen
- Spur 5 Negativkontrolle
- Spur 6 Positivkontrolle

Humanpathogene Pockenviren

- Orthopox Vaccinia
 Variola
 Kuhpockenvirus
 Affenpockenvirus

- Parapox **Ecthyma contag. Orf**

 Bovines papuläres

 Stomatitisvirus

 Pseudokuhpocken-
 virus (Paravaccinia,
 Melkerknoten)

 Parapocken Seehunde

 Parapocken Rentiere

- Molluscipox Molluscum contagiosum

- Yatapox Tanapockenvirus

Wirte

- Mensch, Kaninchen, Rind
- Mensch
- **Mensch, Katze, Rind, Nagetiere (Ratte)**
- Mensch, Primaten

- **Mensch, Schaf, Ziege, Wiederkäuer**

- Mensch, Rind

- **Mensch, Rind**

- Mensch, Robbe

- Rentier, Mensch

- Mensch

- Mensch. Nagetiere

Literatur

- Baxby D, Bennett M, Getty B (1994) **Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases.** Br J Dermatol 131:598-607
- Pfeiff B, Pullmann H, Eis-Hübinger AM, Gerritzen A, Schneeweis KE, Mayr A (1991) **Letale Tierpocken-Infektion bei einem Atopiker unter dem Bild einer Variola vera.** Hautarzt 42:293-297
- Conrad A, Czerny C-P, Kapp A, Kiehl P (1997) **Lokale Infektion mit dem Kuhpocken-/Katzenpockenvirus.** Hautarzt 48:918-922
- Mayr A (1993) **Gefährdung von Mensch und Tier durch Pockeninfektionen bei Katzen.** Dtsch Ärztebl B 90:905-908
- Vorou RM, Papavassiliou VG, Pierrouskos IN (2008) **Cowpoxvirusinfection: an emerging health threat.** Curr Opin Infect Dis 21:153-156
- Essbauer S, Pfeffer M, Wilhelm S, Meyer H (2004) **Zoonotische Pockenviren** Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 47:671-679

sternal



Verlauf

- Therapie: lokal desinfizierend (PVP-Salbenverbände)
- Rückbildung der Läsionen nach 6 Wochen



74-jähriger Mann

1959 Magenresektion nach Billroth II

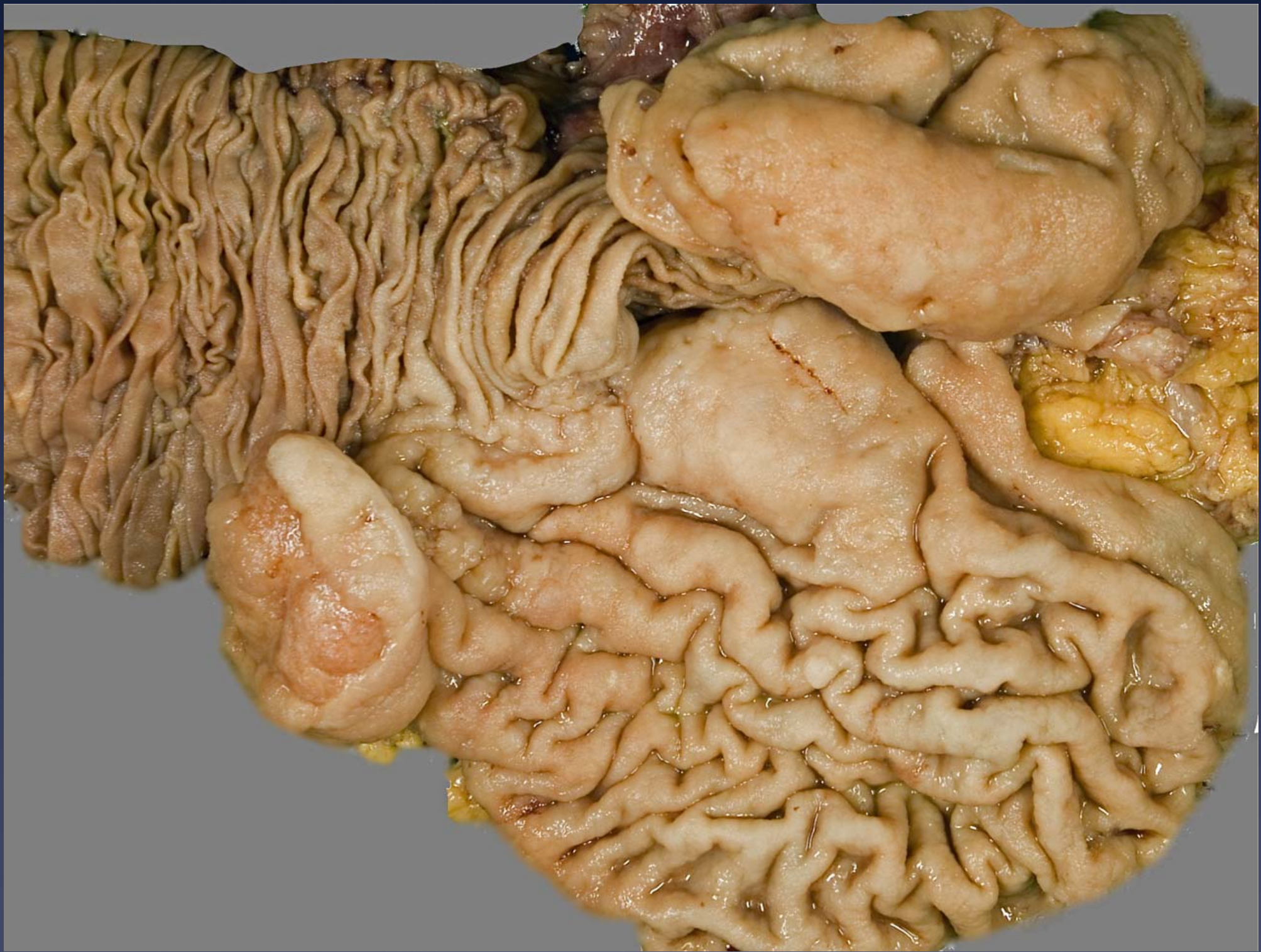
seither beschwerdefrei, ohne Medikation

Erstmals Anfang 2008 sporadisch Hinweis auf Magenblutung

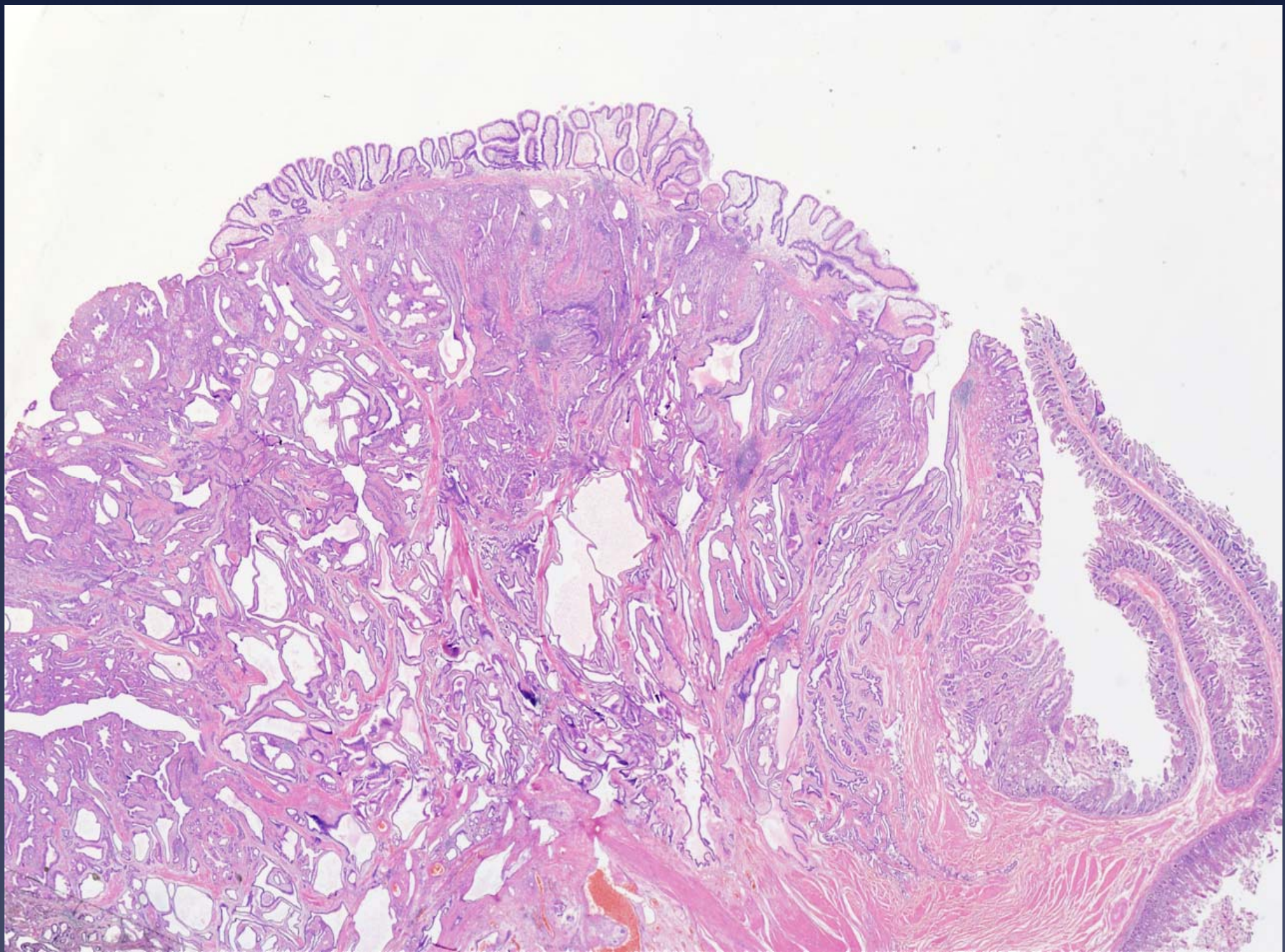
Endoskopisch : Wulstige Anastomosenregion
Verdacht auf Anastomosen-Karzinom

Histologisch : Tumorverdacht

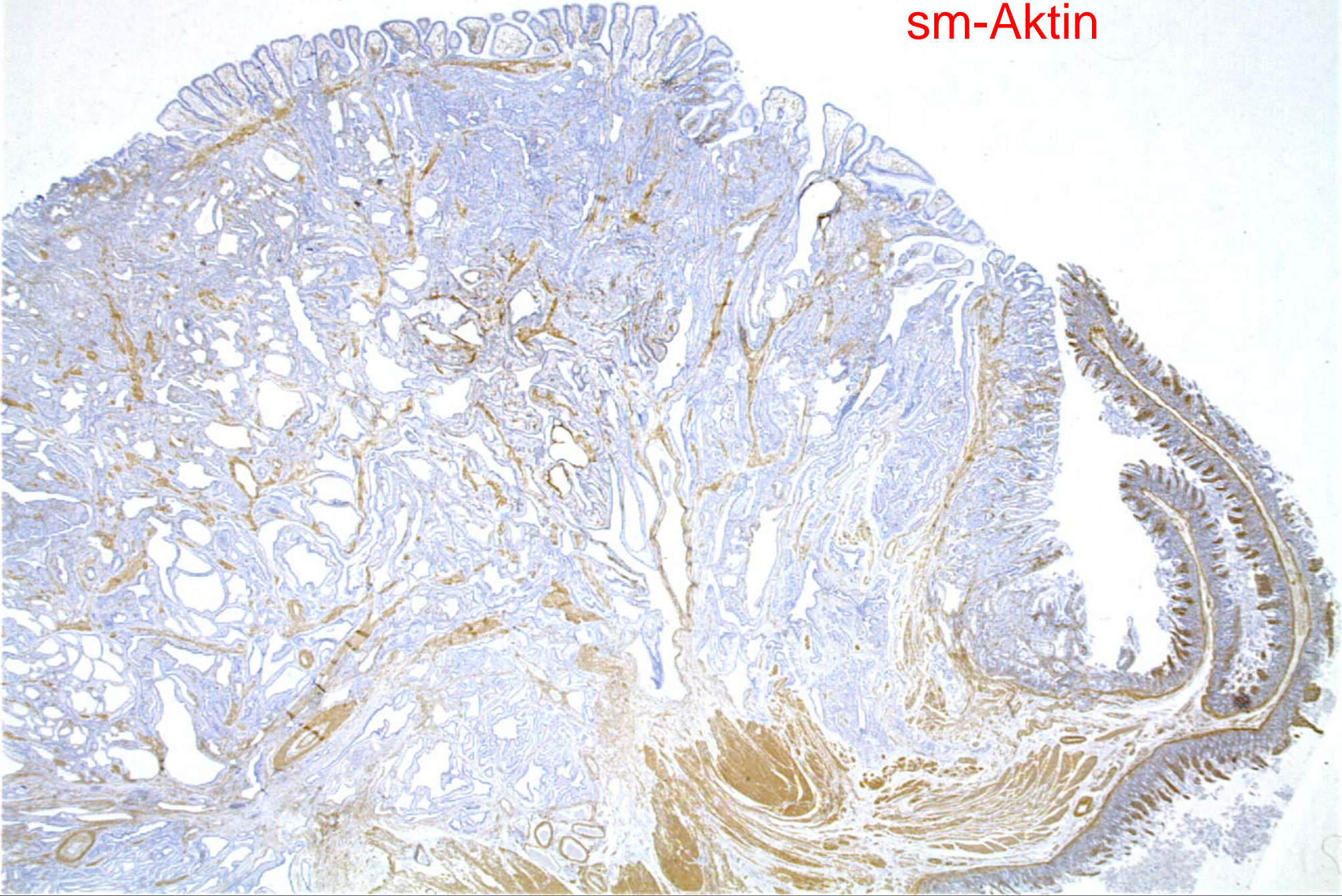
Dann konventionell-operative Resektion des Restmagens mit
Anastomosenregion, Milz und Omentum

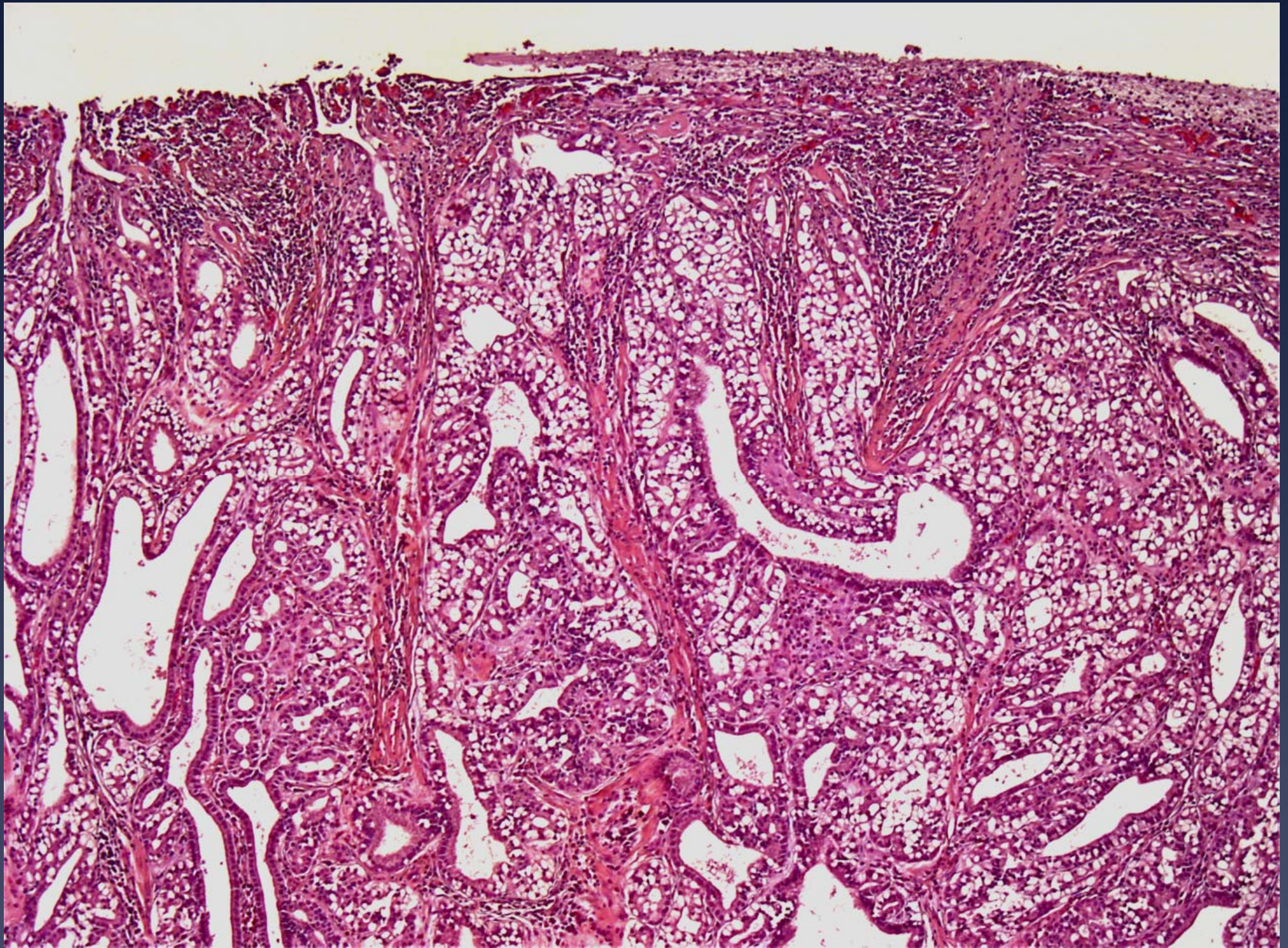


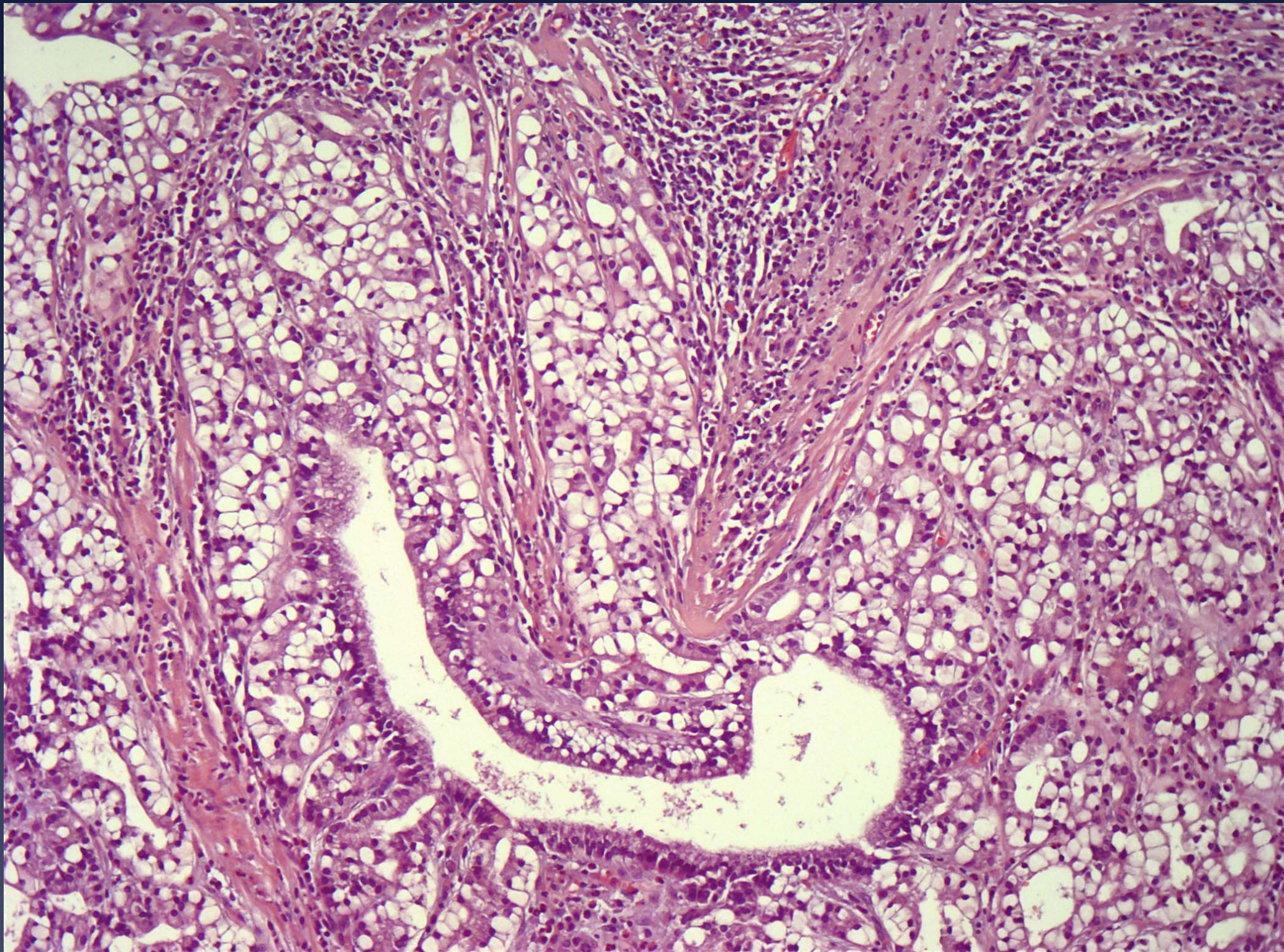




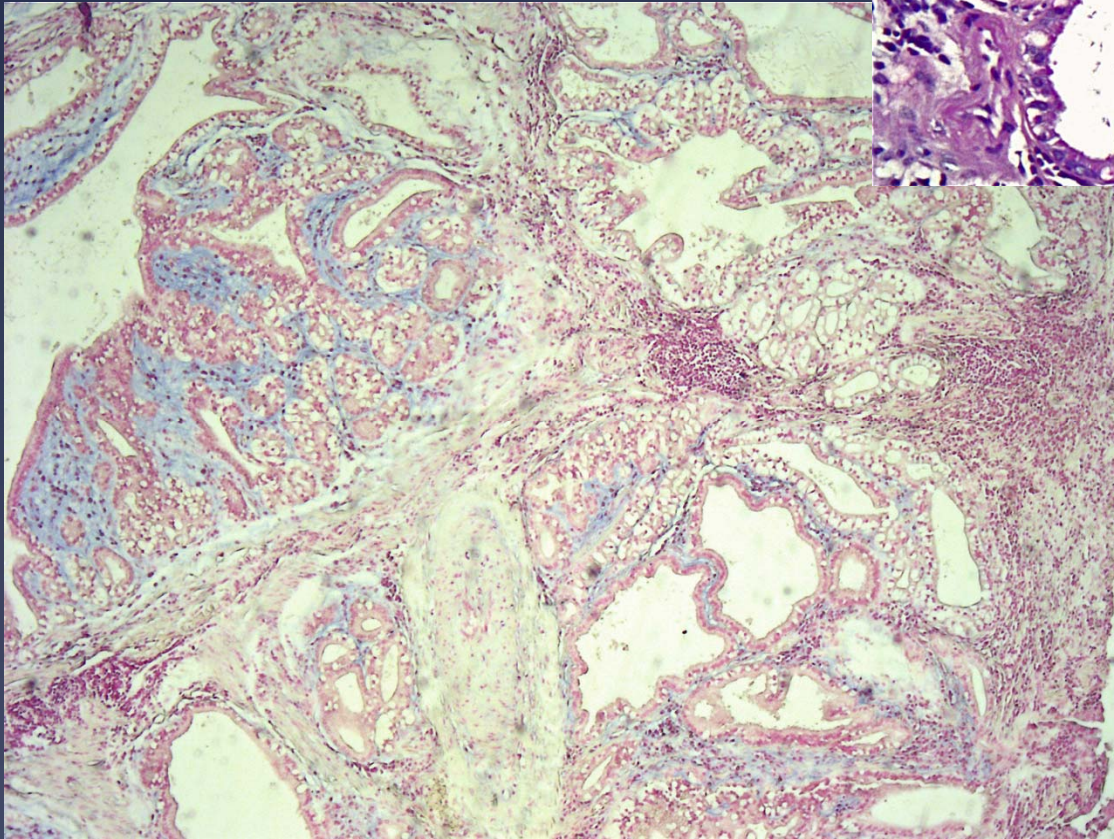
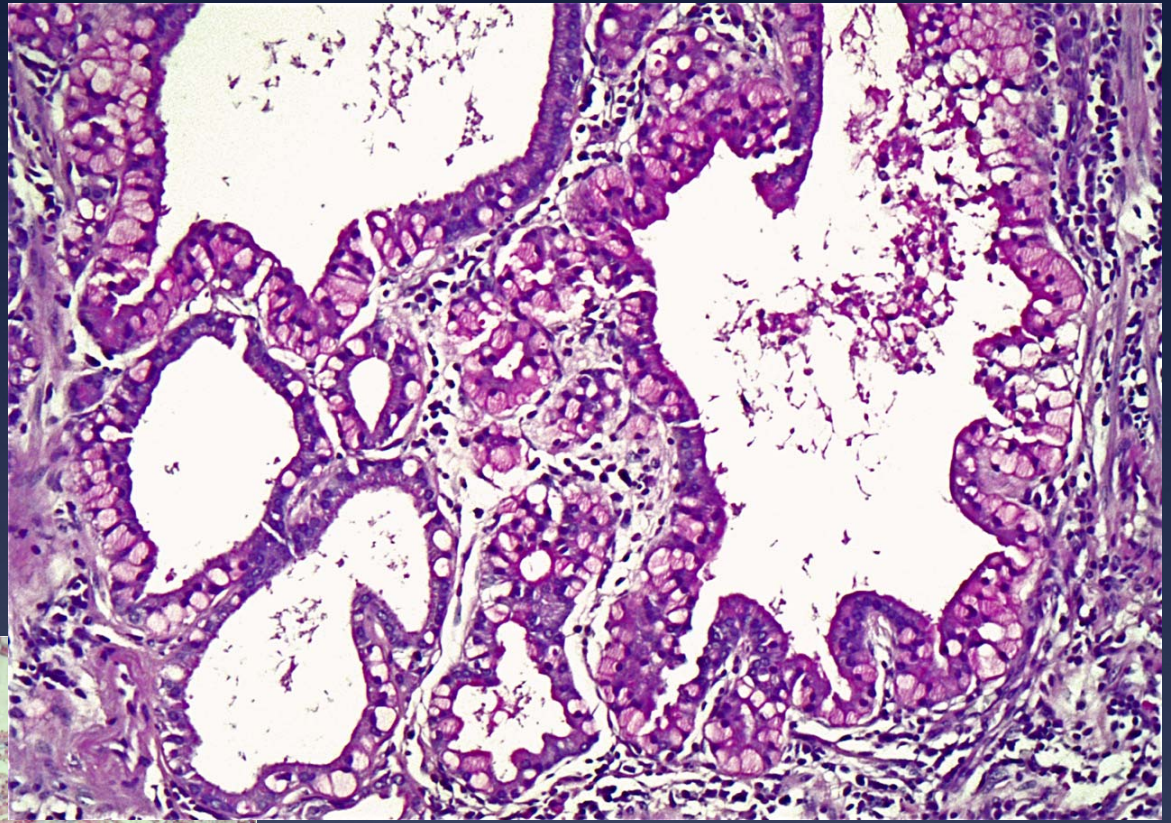
sm-Aktin





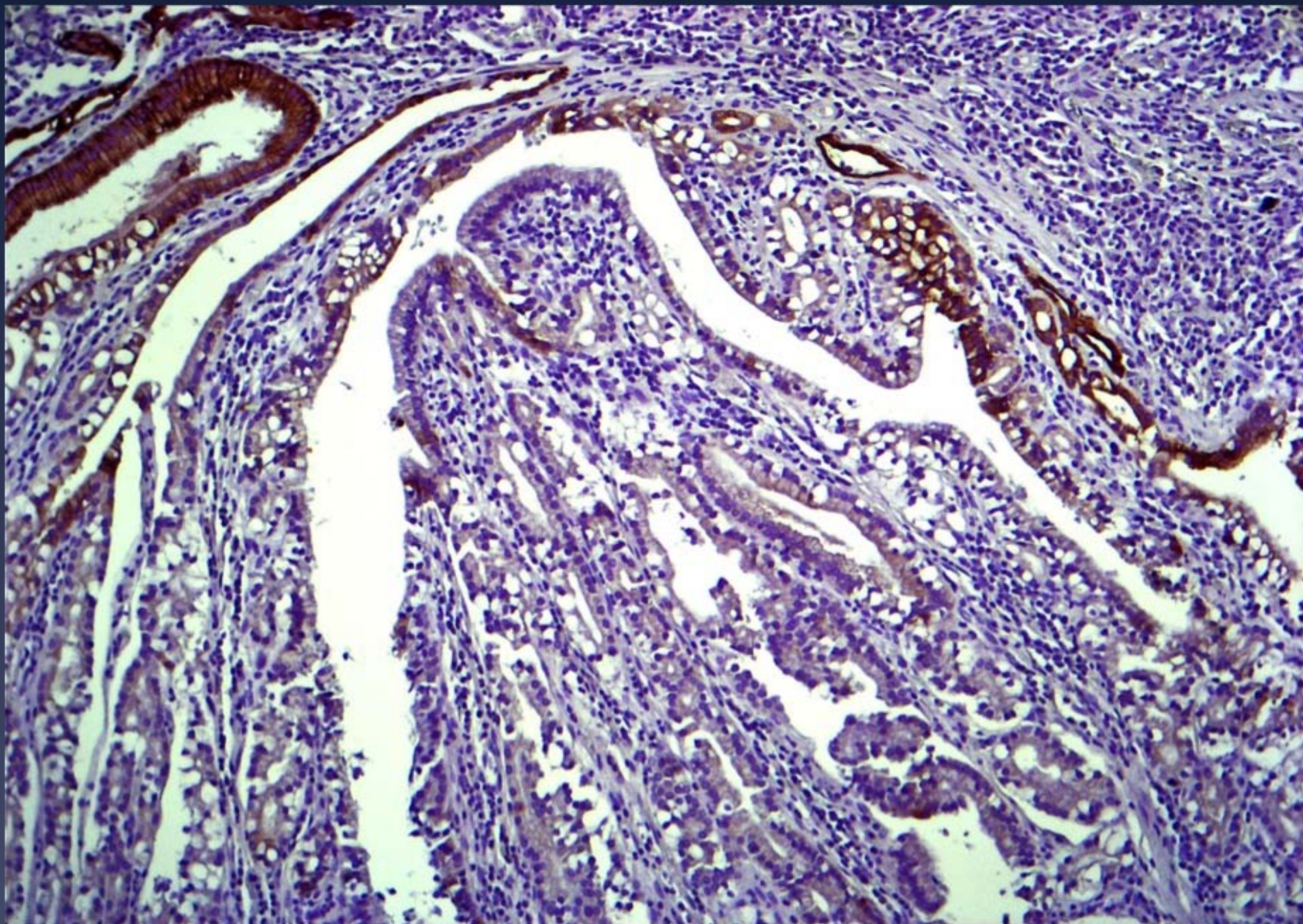


PAS

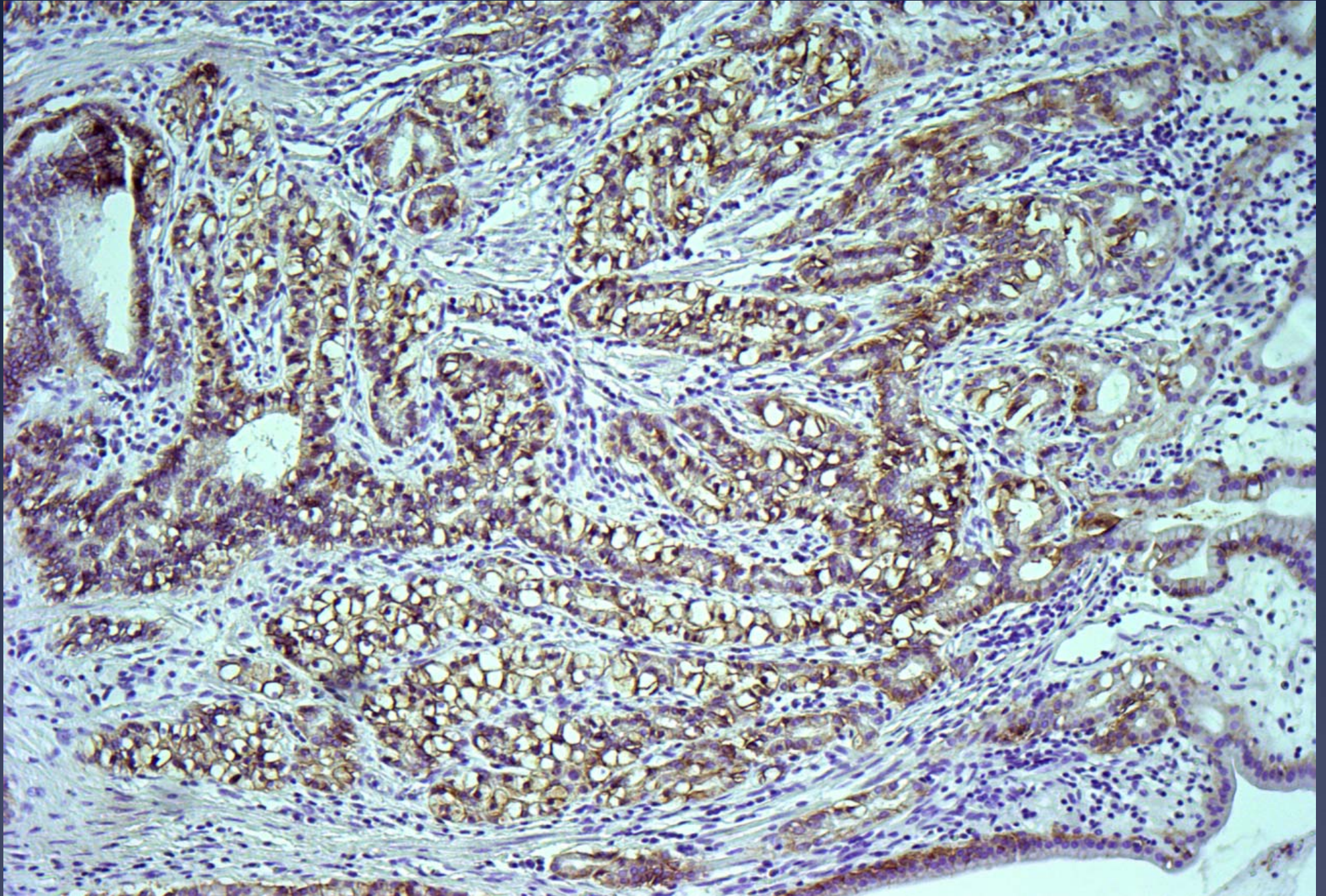


Alcianblau

CK-7



E-cadherin

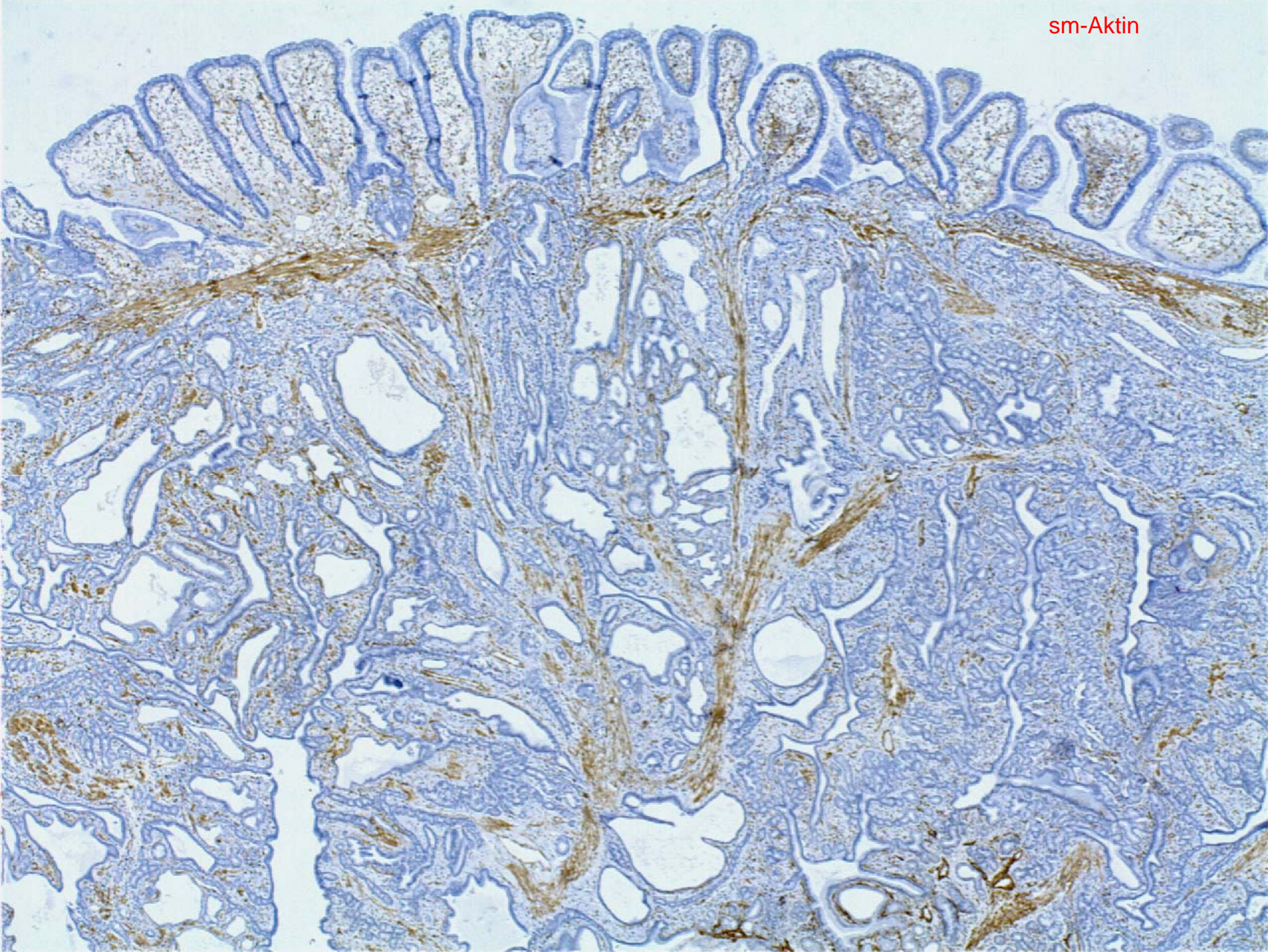


T E D

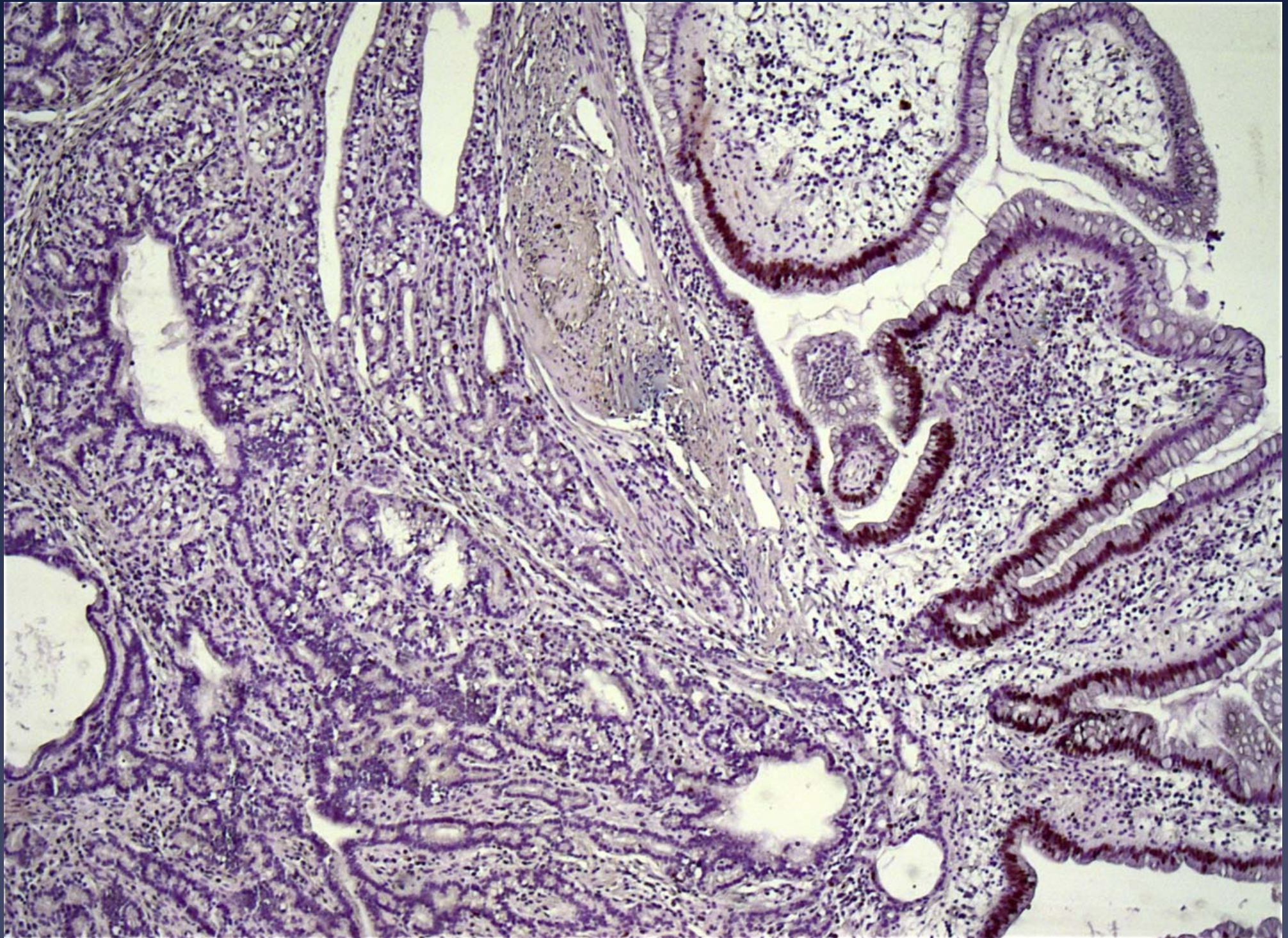
Nach meinem ersten Eindruck handelt es sich um
eine

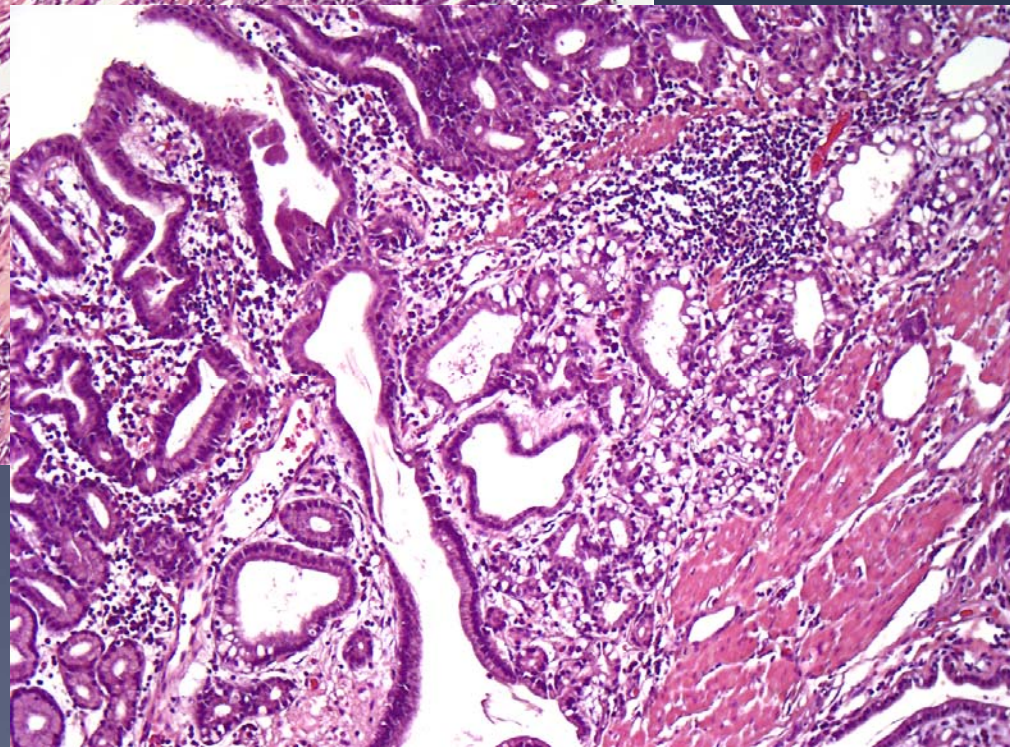
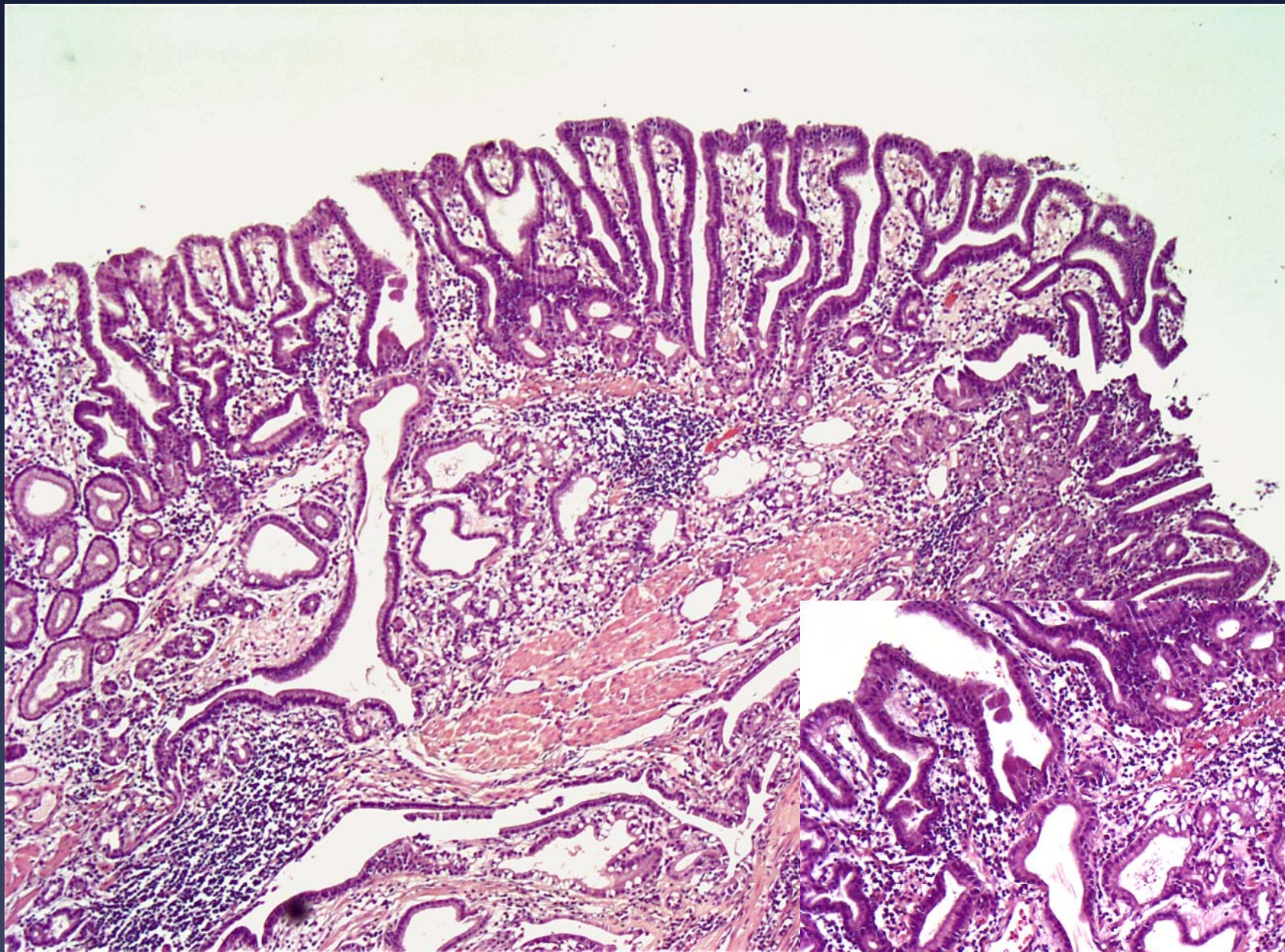
1. Reaktive oder metaplastische Läsion
2. Gutartig-neoplastische Läsion
3. Bösartig-neoplastische Läsion
4. Metastatische Läsion

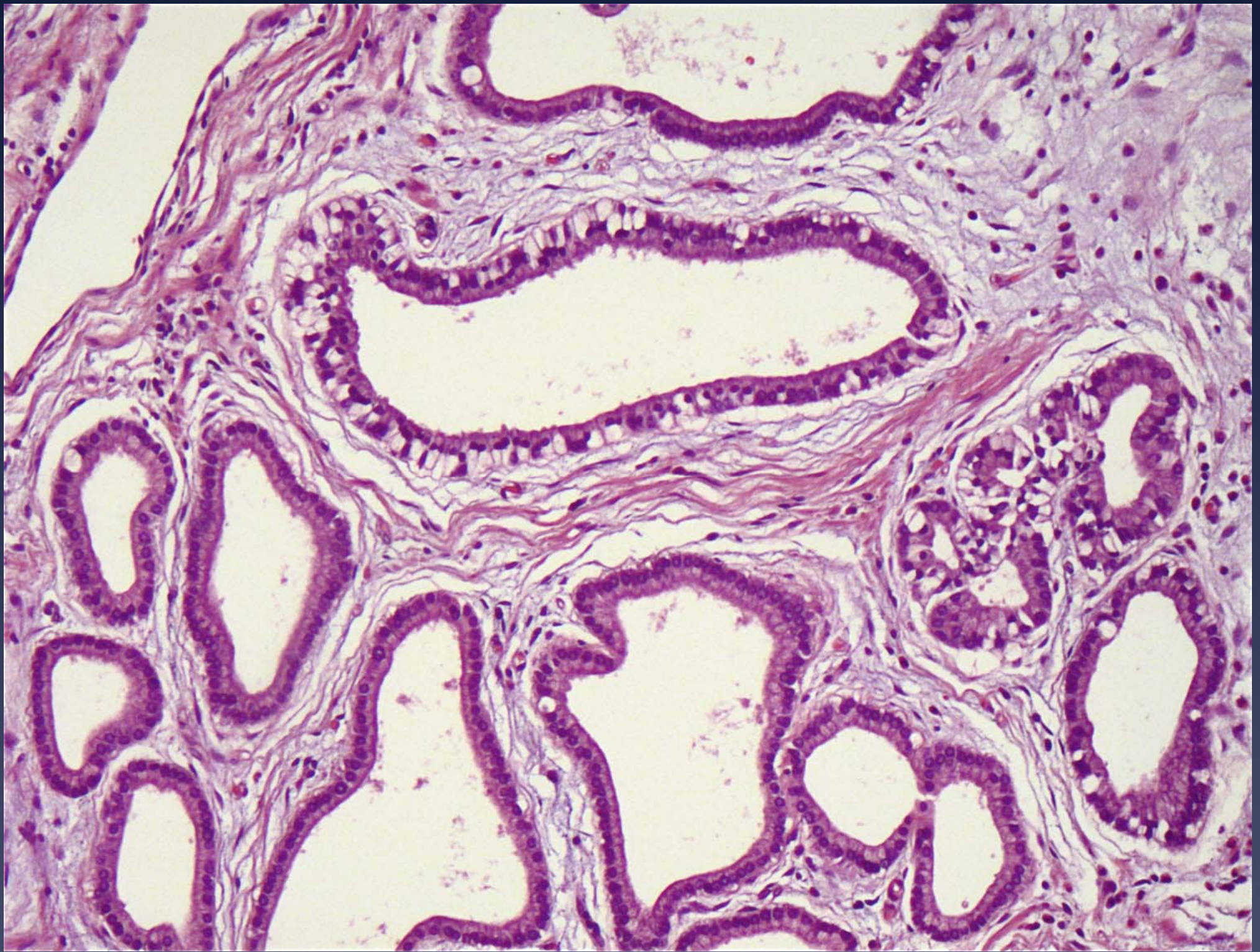
sm-Aktin

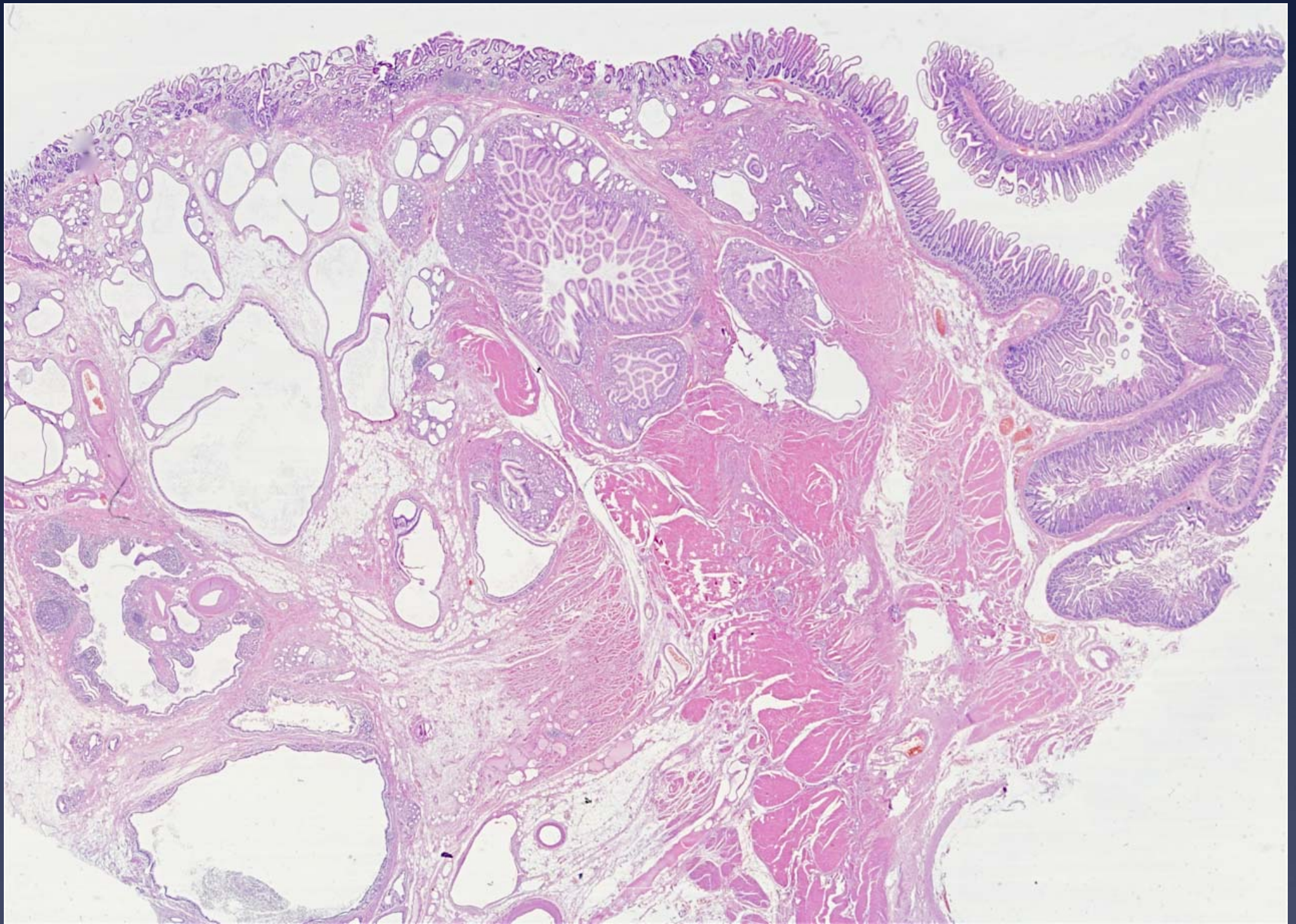


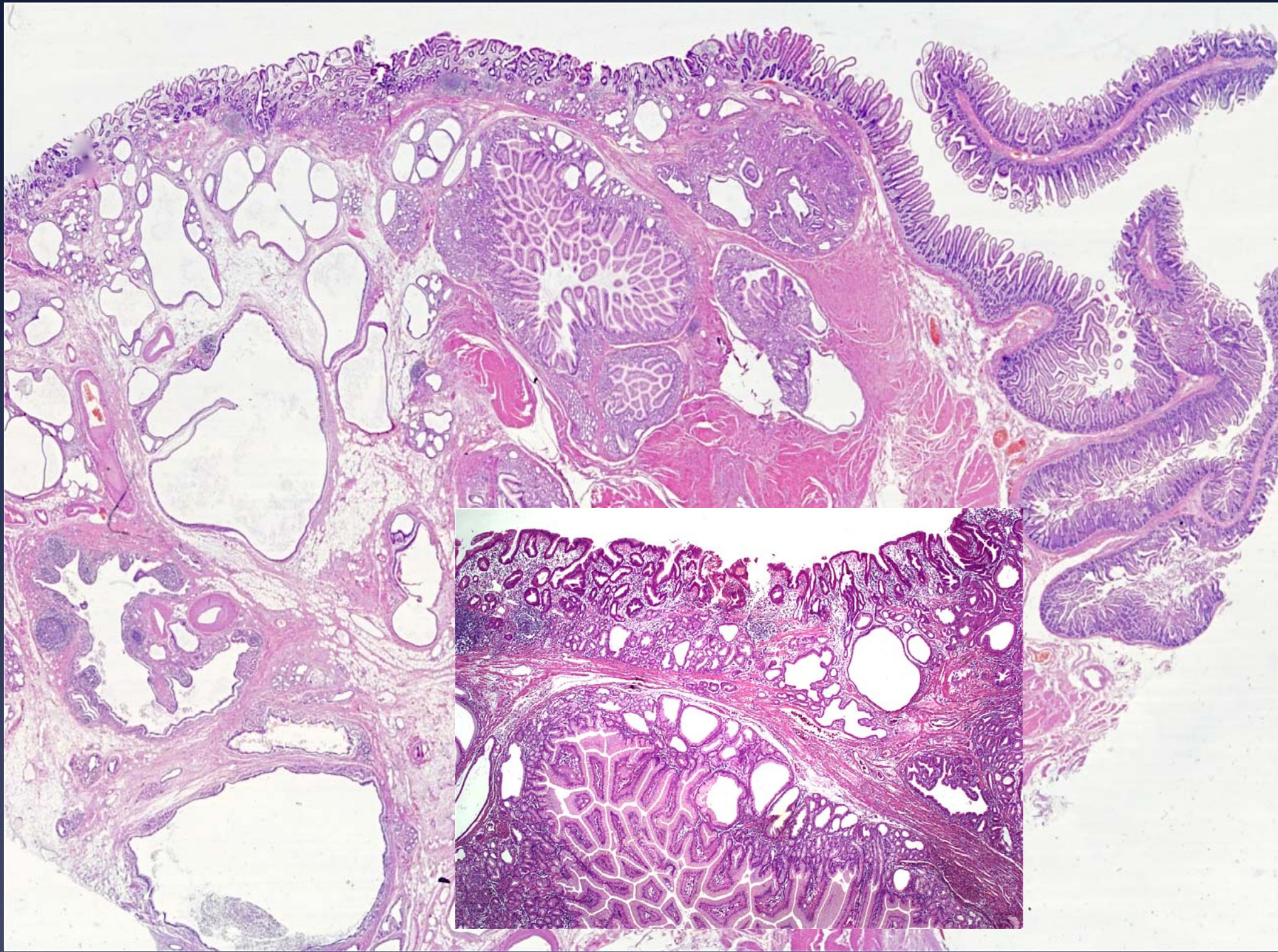
Ki-67

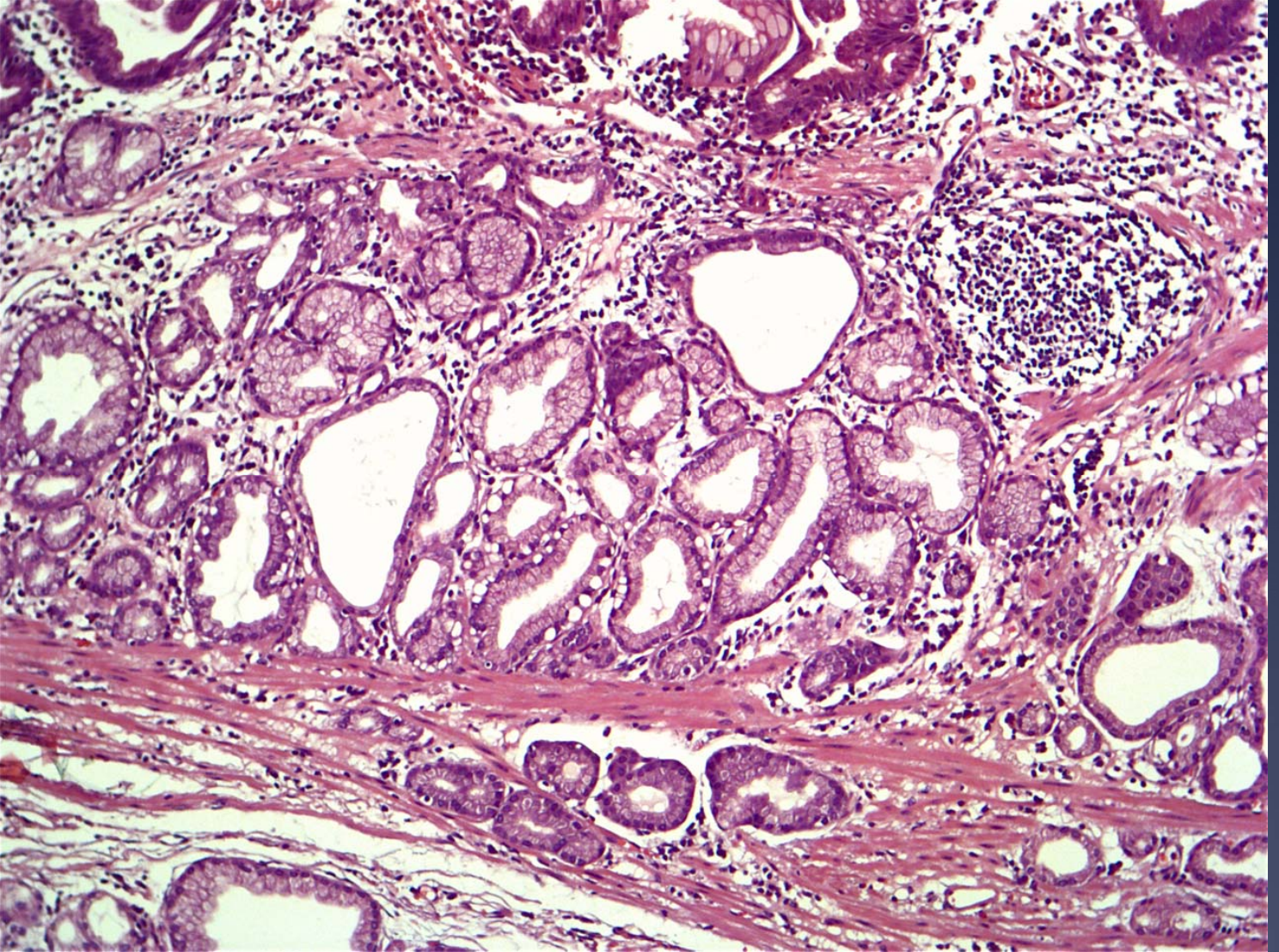
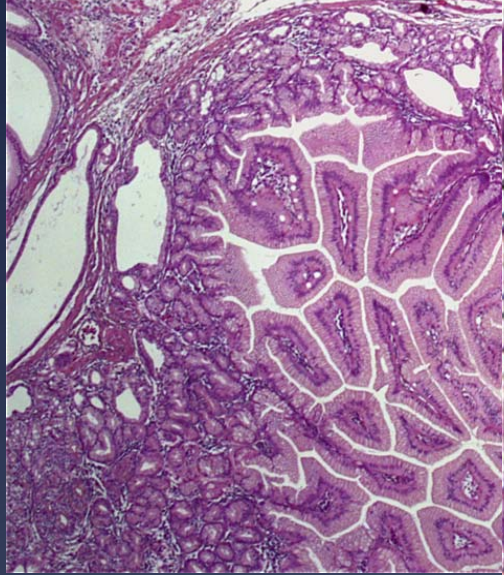
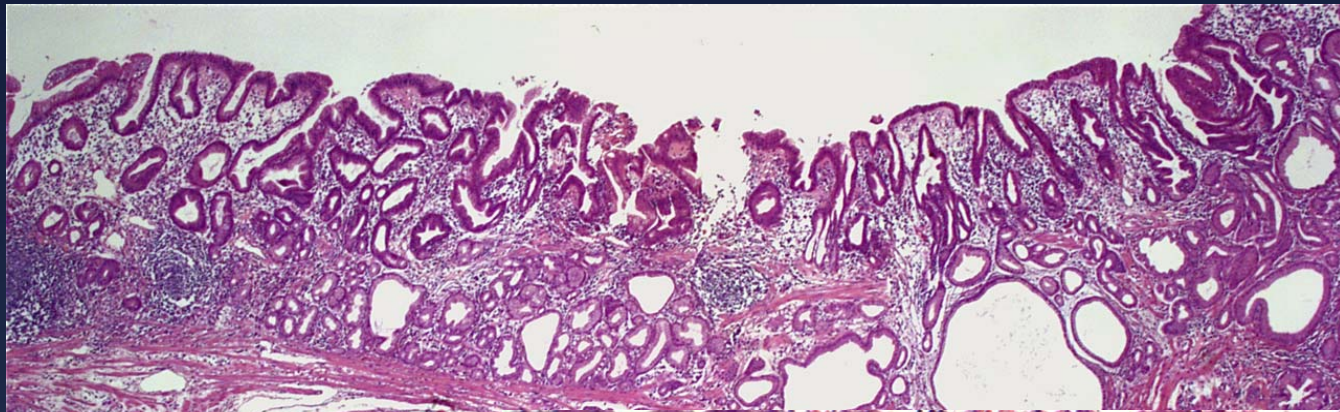


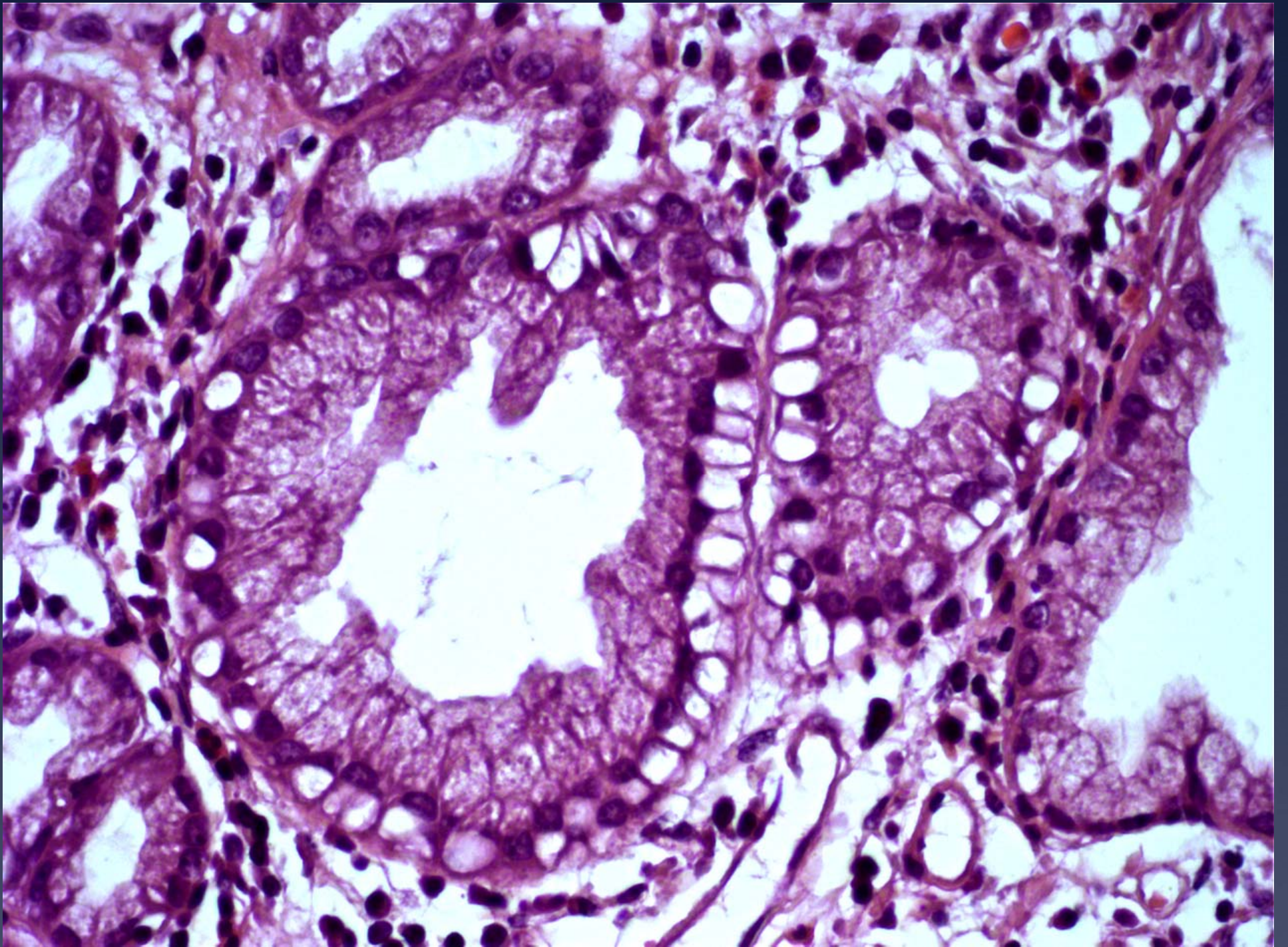












Gastritis cystika profunda und

Deskriptiv :

Foveoläre Drüsenproliferationen
mit subnucleären Epithelvacuolen

Immunhistochemie :

Pan-Ck +
E-cadherin +

CEA –
NET-Marker –

(Chromogranin, Serotonin, Synaptophysin, Somatostatin)

AFP –
Vimentin –
Ki-67 < 2 %

Nomenklatorischer
Vorschlag

= „Hyperplastische hellzellige
Metaplasie“
(polyfokal und nodulär) ???

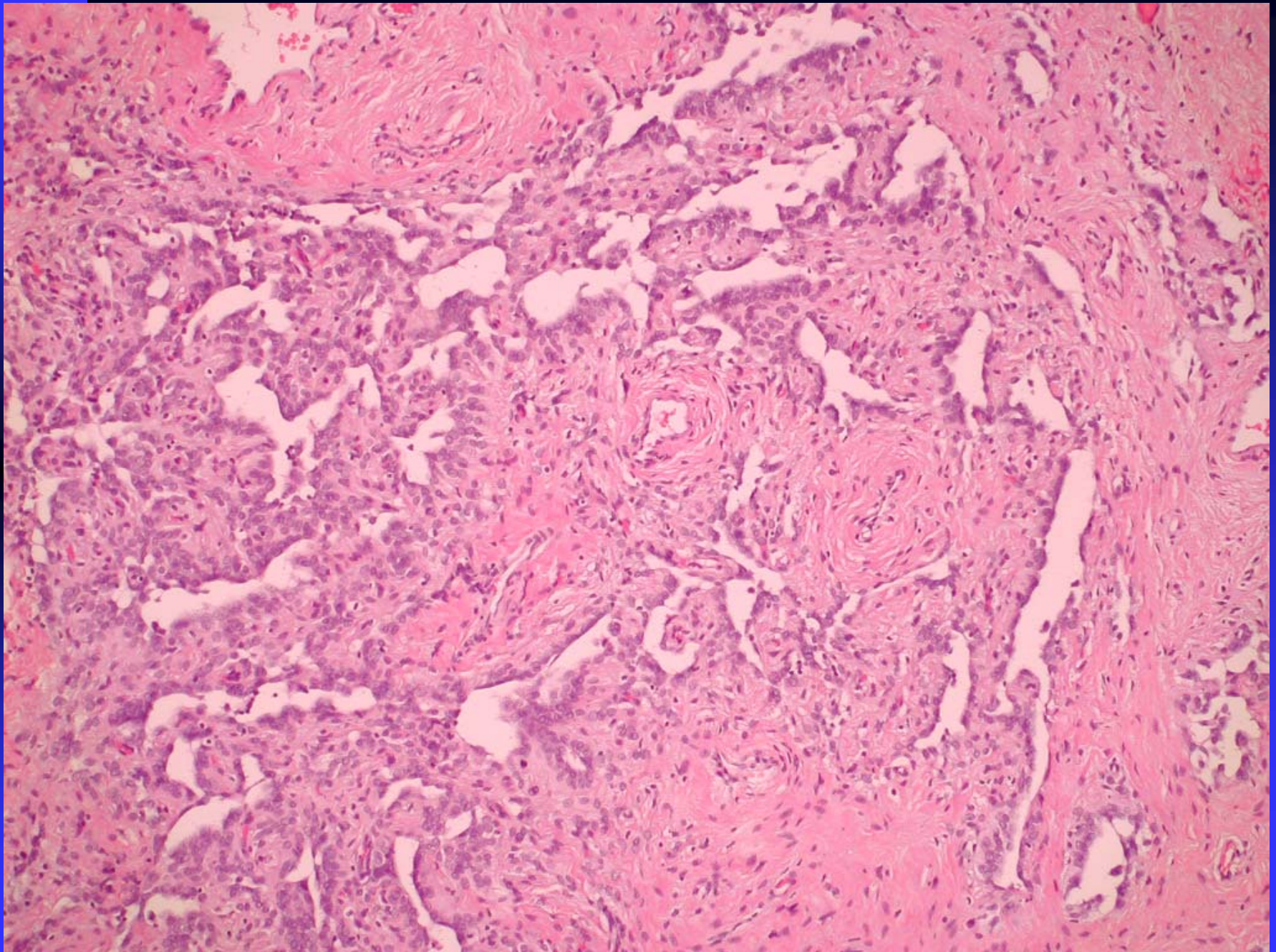
Nds. Rätselecke Mai 2009

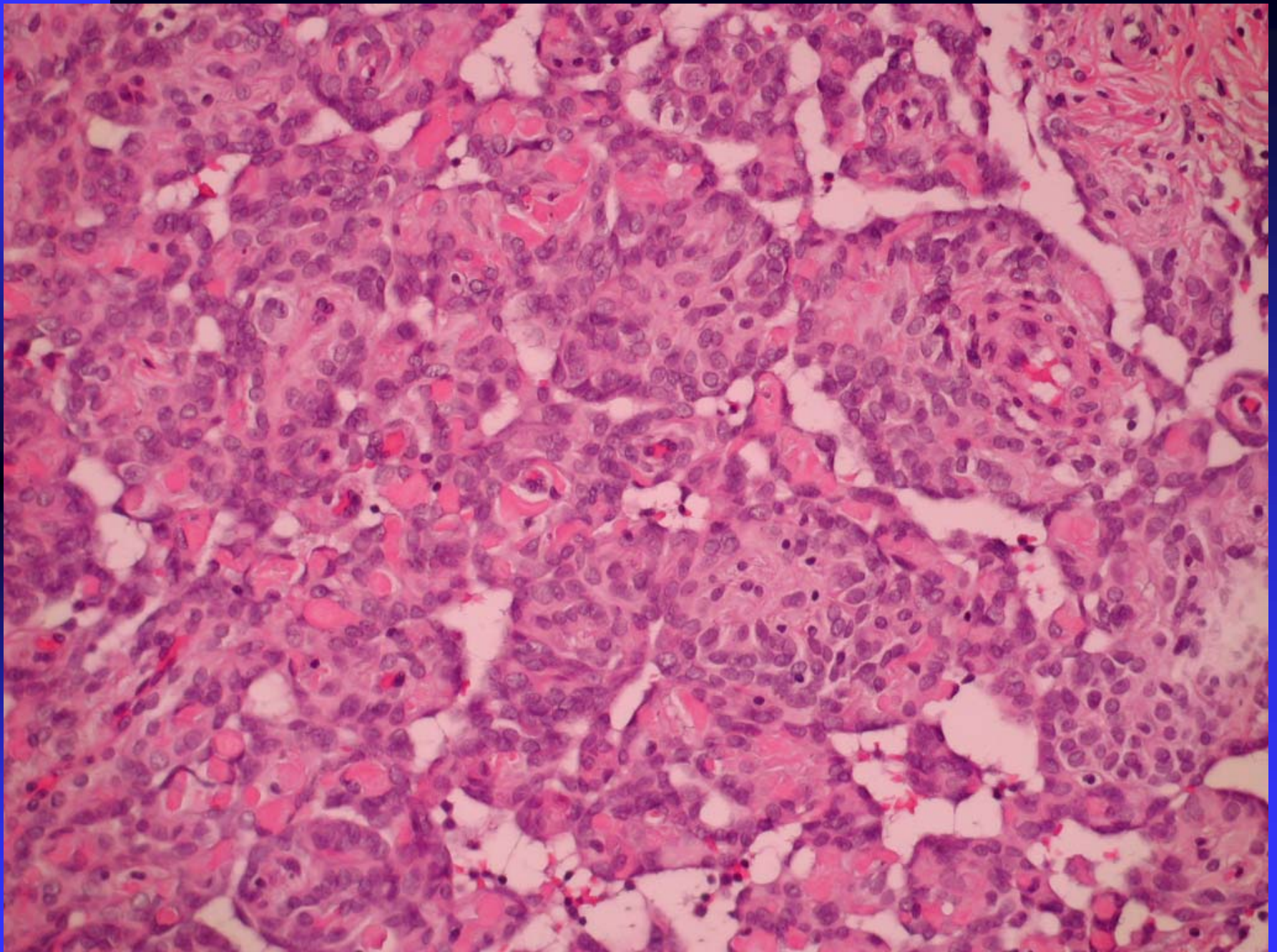
Fall Nr. 4

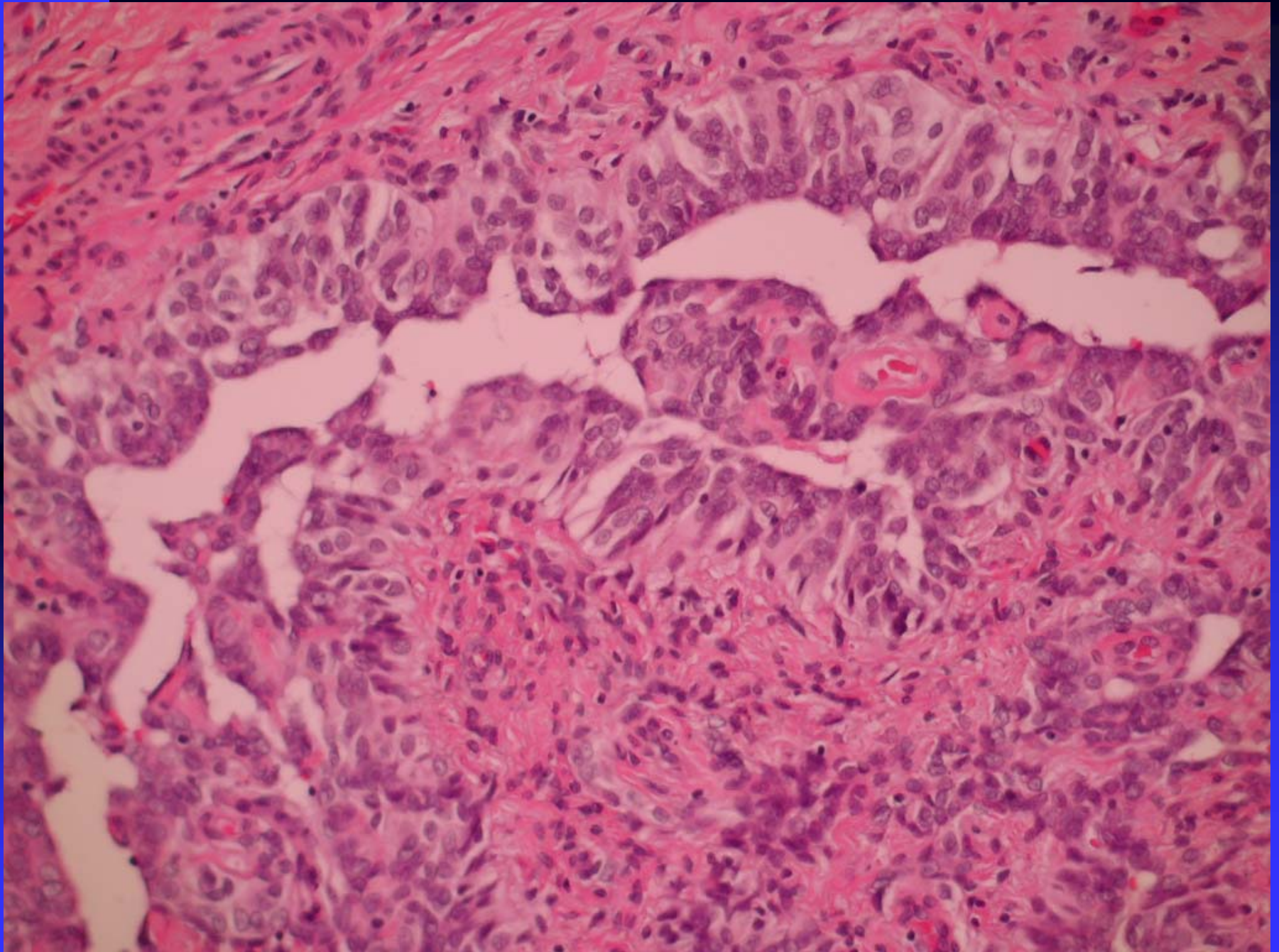
Institut für Klin.Pathologie
Klinikum Robert Koch Gehrden

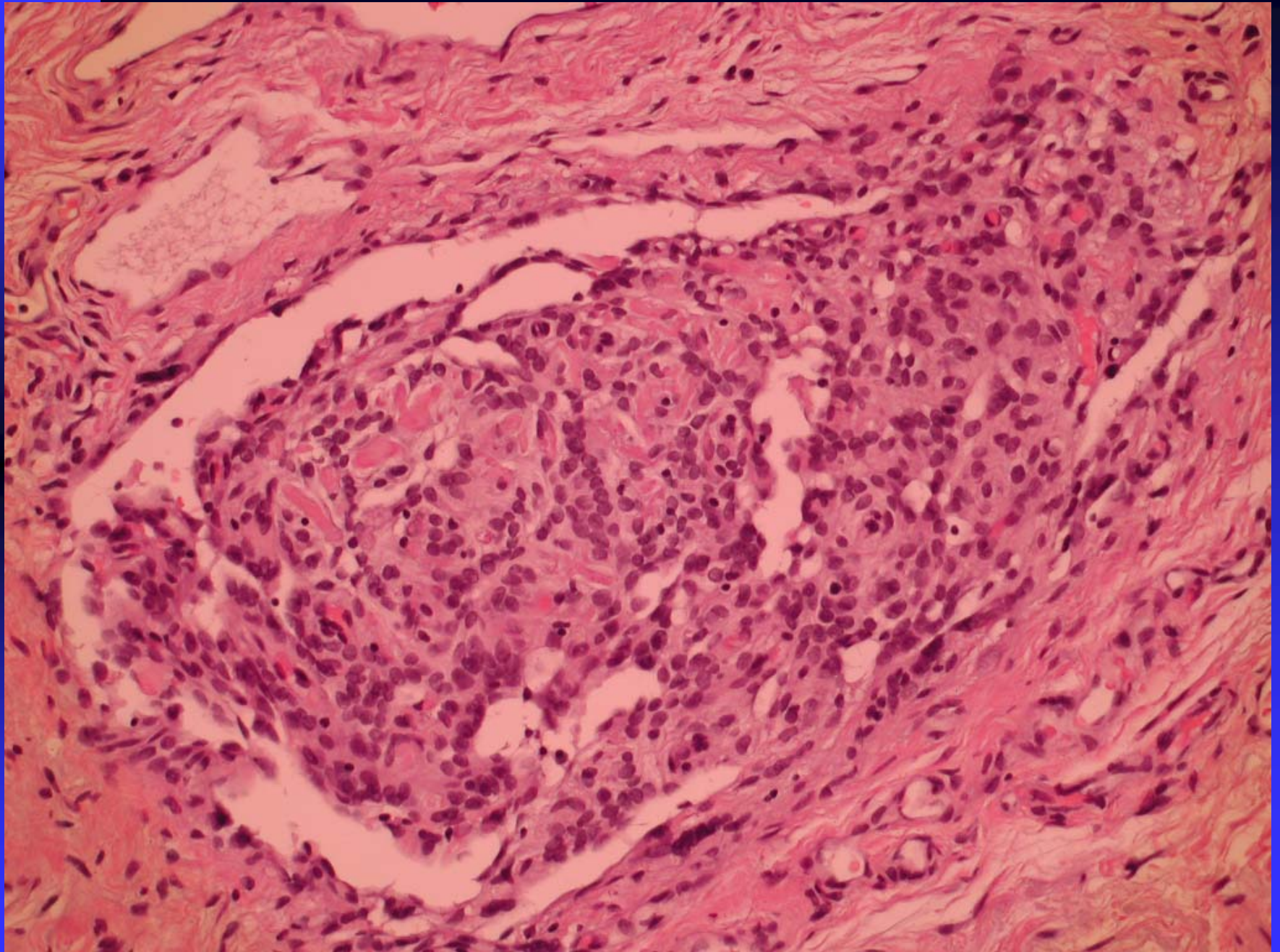
Anamnese und Makroskopie

- Abtragung eines Vaginalpolypen bei einer klinisch sonst unauffälligen Patientin
- Übersendung eines 55 x 25 x 25 mm großen, schleimhautüberkleideten polypoiden Gewebstücks

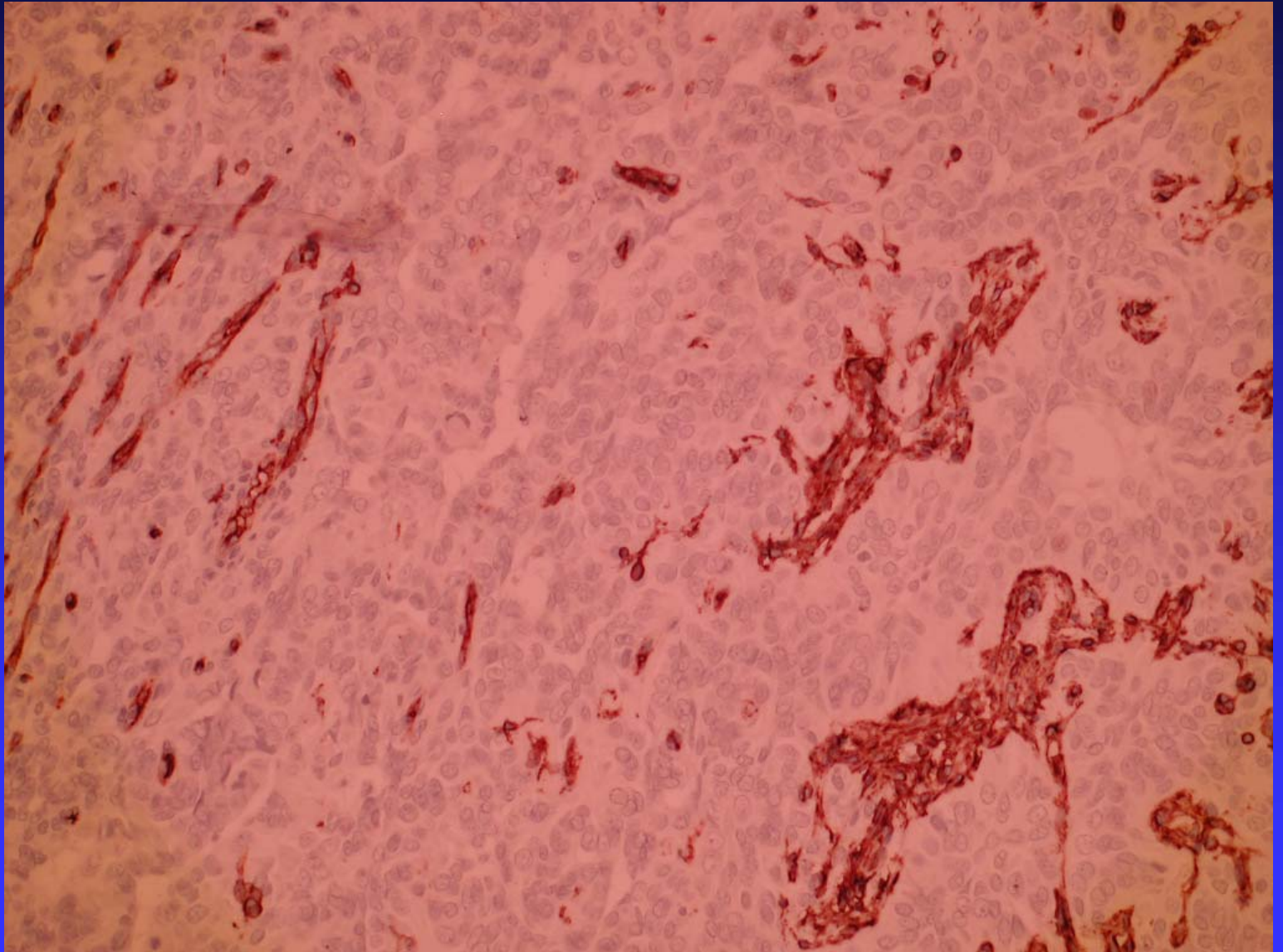




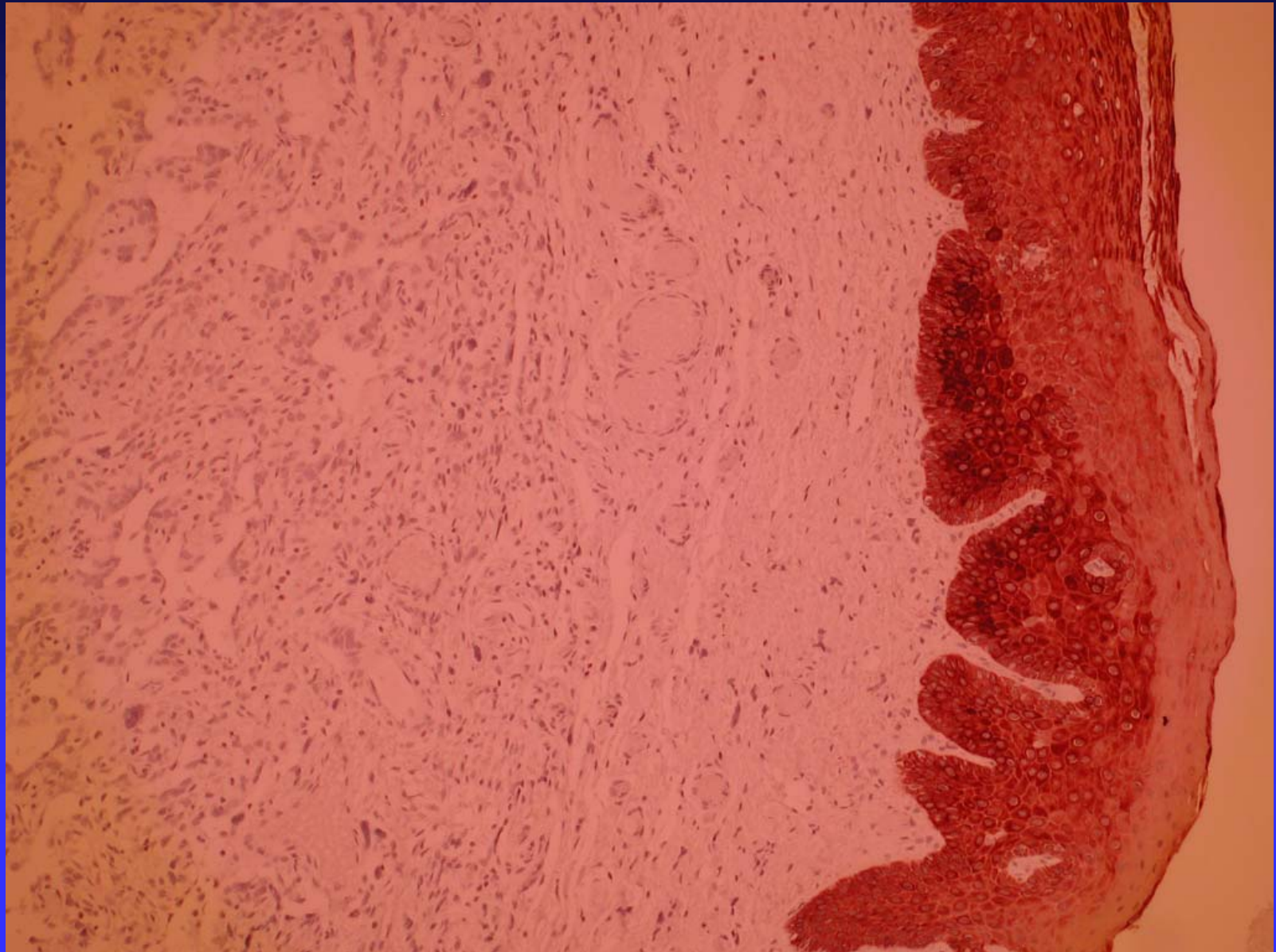




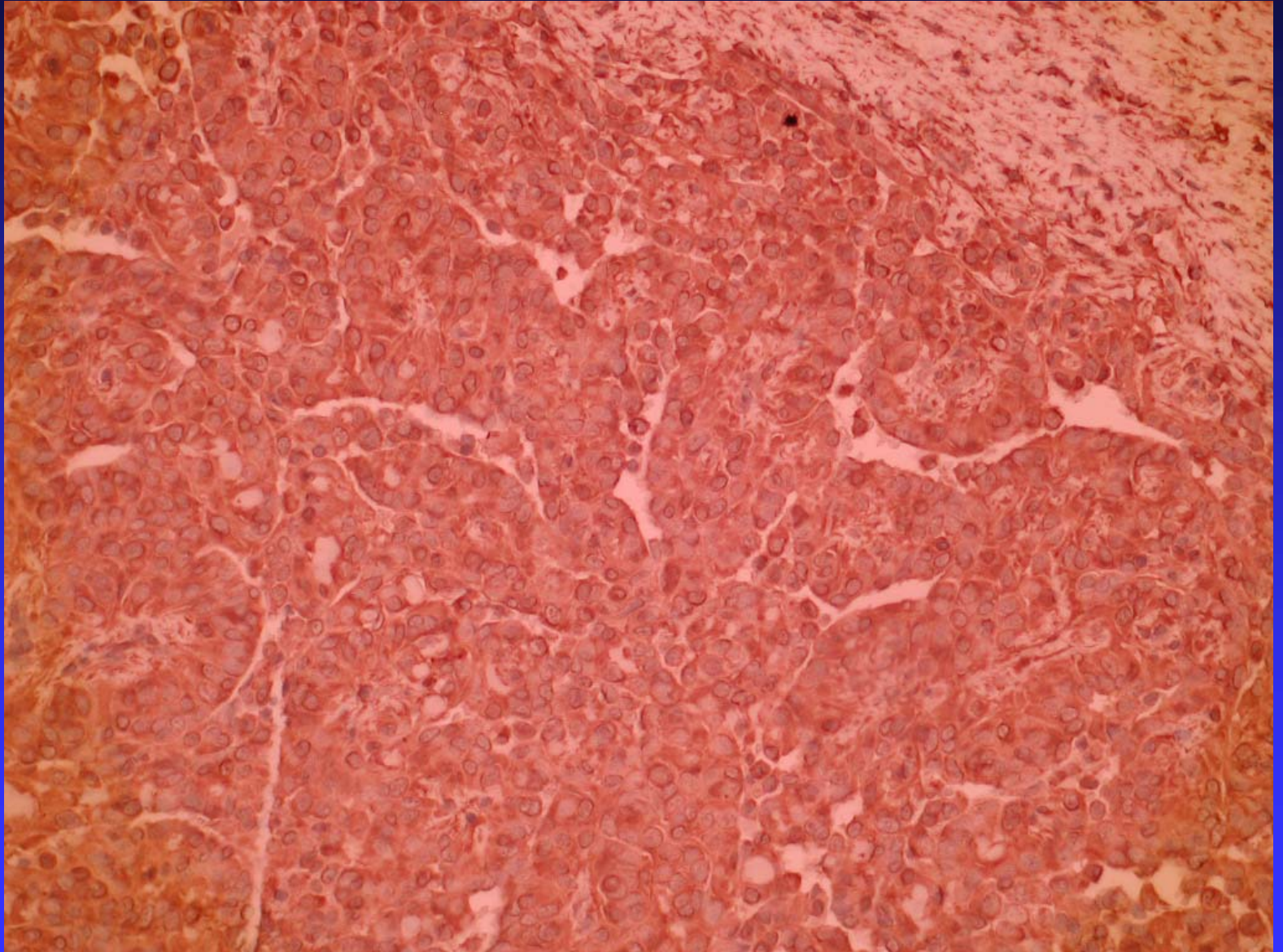
CD 34



Keratin



Vimentin



Erste Arbeitsdiagnosen und Immunhistochemie

- Anhand konventioneller Färbungen:
 - ◆ Hämangiom?
 - ◆ Hämangioendotheliom?
 - ◆ Hämangiopericytom?
 - ◆ Epithelialer Tumor (Hautadnex?)
- Immunhistochemie:
- Vimentin +, Keratin -, CD 34 -, Mib-1: 5-10 %

Konsil Prof. Katenkamp

- Ausschluß Hämangiom/Hämangioendotheliom wg. Negativität für CD 31 und CD 34, Ausschluss myogene Differenzierung bei Aktin-Negativität
- „Mesenchymaler Tumor des Genitaltrakts mit pseudopapillären und pseudoangimatoiden Strukturen“
- „Keine Möglichkeit der definitiven diagnostischen Einordnung; kein eigentlicher Weichgewebstumor, Tumor fällt in das Gebiet eines Gynäkopathologen“

Konsil Prof. Schmidt/Kommoss

- „keine vaskuläre Läsion in einem Vaginalpolypen, es handelt sich um spaltförmige Hohlräume und nicht um Blutgefäße“
- „Es fällt schwer, einen wie auch immer gearteten Adnextumor zu diagnostizieren“
- „Wir können nicht weiterhelfen, wahrscheinlich ist es lohnenswert, die Kollegen in Friedrichshafen (Mentzel u. Koll.) in die Diagnosefindung mit einzubeziehen“

Konsil Dr. Völker

- Anfängliche Vermutung einer vaskulären Läsion (z.B. intravasc. pap. Angioendotheliom des Kindesalters =Dabska-Tumor) lässt sich nicht aufrechterhalten
- Hautadnextumor unwahrscheinlich wg. Keratin-Negativität
- Wg. hellzelligen Zytoplasmas V. a. klarzelligen Tumor (ausgehend von perivasc. epitheloiden Zellen = PEComa), jedoch Negativität für HMB 45 und Aktin

Zusammenfassung

Immunhistochemie

- Positiv: Vimentin, Desmin (Einzelzellen), Östrogen- und Progesteronrezeptor
- Negativ: Keratin, CD 34, CD 31, SM-Aktin, CD 10, EMA, CEA, HMB-45, p 63, Melan A, Podoplanin
- Bis dahin nicht untersucht: CD 68

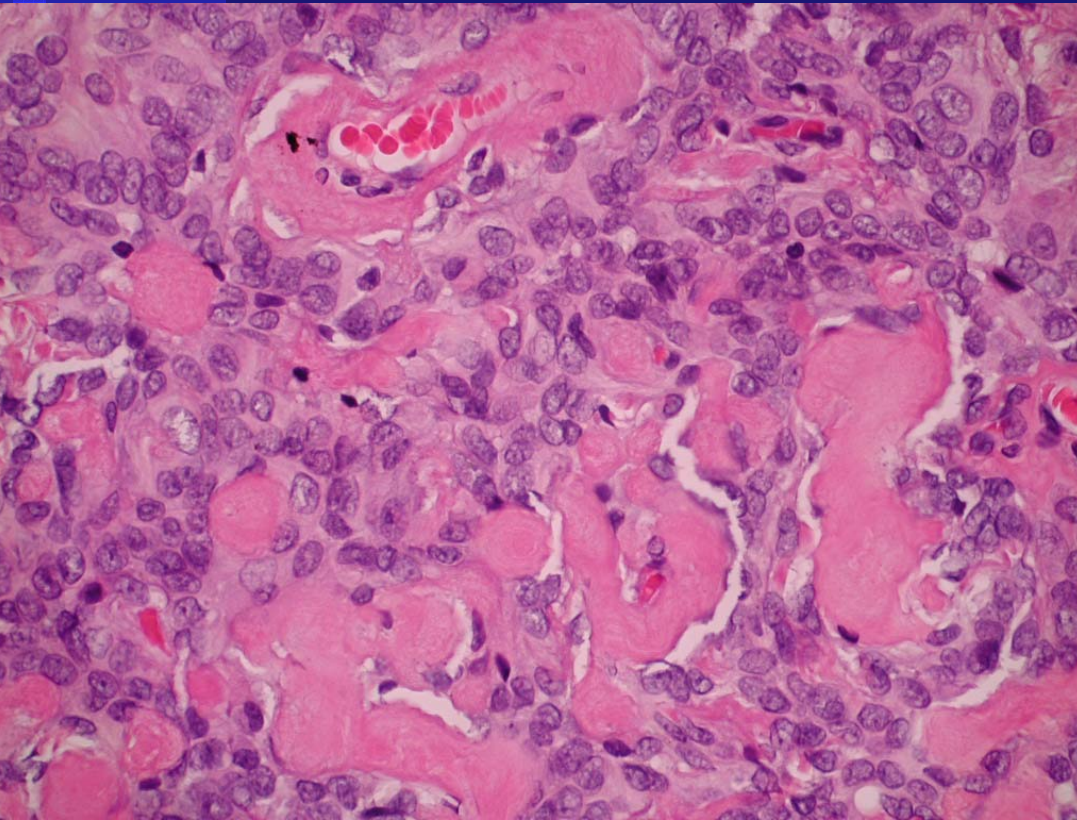
Letzte Idee

- Histiocytärer Tumor?
- Fragliche, möglicherweise unspezifische CD 68-Positivität
- Reticulohistiocytom (solitäres epitheloides Histiocytom) ist pos. für Vimentin und CD 68; Morphologie mit großen eosinophilen epitheloiden Histiocyten nicht passend

Weiterer Verlauf

- Ca. 4 Monate nach Exzision Lokalrezidiv von ca. Haselnußgröße
- Erneute Excision geplant

Was ist das?



- Mesenchymaler Tumor mit pseudopapillären und pseudoangiomatoiden Strukturen:
 - ◆ Kein Gefäßtumor
 - ◆ Kein epithelialer Tumor
 - ◆ Kein histiocytärer Tumor



Niedersächsische Rätselecke Hannover 16.05.2009

Iris Bittmann

Pathologisches Institut
Diakoniekrankenhaus
Rotenburg Wümme gGmbH



Fallvorstellung:

38 J., weiblich

Anamnese:

Seit 6 Wochen zunehmende Unruhe, Herzrasen.

Keine Schmerzen, kein Schwitzen.

Vorstellung beim HA: vergrößerte SD, Schwirren.

Nuklearmedizin: SD- Sonographie und – Szintigraphie.

Schilddrüsen-Sonographie:


Parenchym beidseits diffus echoarm. Rechter SD-Lappen 11 ml, linker SD-Lappen mit 48 ml deutlich vergrößert darstellbar.

Schilddrüsen-Szintigraphie:

Zweilappig aufgebaute, episternal gelegene deutlich links betont vergrößerte SD mit deutlich gesteigertem Technetium- Uptake von 9,98%.

TSH	0,05 uU/ml	(0,35-4,94 uU/ml)
fT3	27,8 pg/ml	(1,7-3,7pg/ml)
fT4	4,67 ng/dl	(0,70-1,48ng/dl)

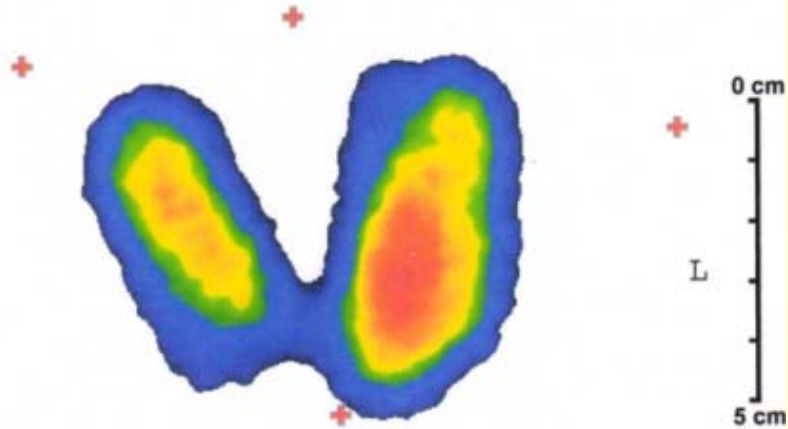
NAME [REDACTED] BIRTH DATE 13/02/1970 STUDY ID
 DOCTOR [REDACTED] ORGAN Thyroid VIEW R-V-L
 STUDY DATE 17/07/2008 RADIONUCLID Tc-99m ACTIVITY 0.0 MBq

Lt: 0  Ut: 100

Schilddrüsenszintigraphie




Thyroid
 R-V-L

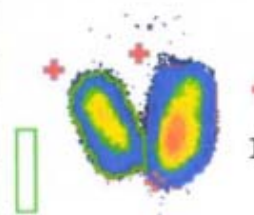
17/07/2008
 14:28.18



TOT: 195474
 LT: 10
 UT: 100

FN: 1
 fs=0.00" fd=5'0"

Region	Area	Uptake	Uptake/100cm2
	cm2	%	%
THYROID 	34.18	9.98	29.21
Left Lobe 	19.30	6.22	32.05
Right Lobe 	14.88	3.79	25.32



33 min p.i.

Aufnahmebefund:

Reduzierter AZ, normaler EZ.

RR 135/89mmHg, HF 122/min, SpO₂ 88%, T 37,6°C axill.

Ausgeprägte Dyspnoe mit Hustenanfällen im Liegen.

Periphere Zyanose der Hände beidseits (seit Jahren bek.).

SD vergrößert tastbar, Exophthalmus, periphere Ödeme.

Vorerkrankungen: Nagelpilz (bis vor 1 Wo. Antimykotika)

Therapie:

- Thyreostatika (Thiamazol und Natriumperchlorat)
- β - Blocker
- Glukokortikosteroide
- Physikalische Temperatursenkung
- Thrombembolieprophylaxe

Verlauf:

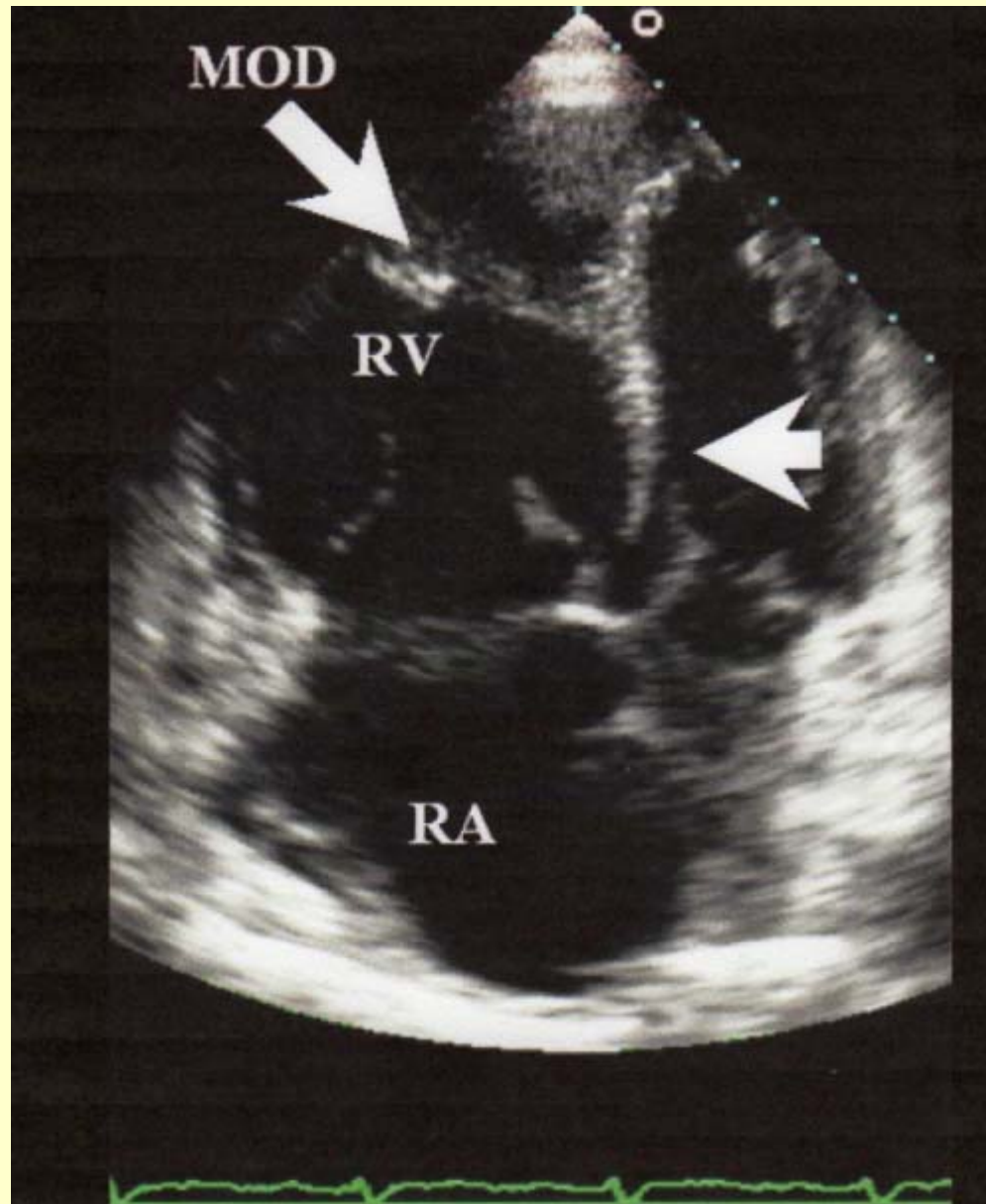
zunehmende Ortho- und Tachypnoe.

BGA: pH 7,48, pO₂ 41 mmHg, pCO₂ 19 mmHg, BE - 6,4 sO₂ 78%.

Rasche respiratorische Erschöpfung / Zyanose
-> Analgosedierung und Intubation.

BGA ~ 2 h nach ITN:

pH 7,21, pO₂ 81 mmHg, pCO₂ 35 mmHg, BE -13, sO₂ 92%
(unter FiO₂ 1.0)

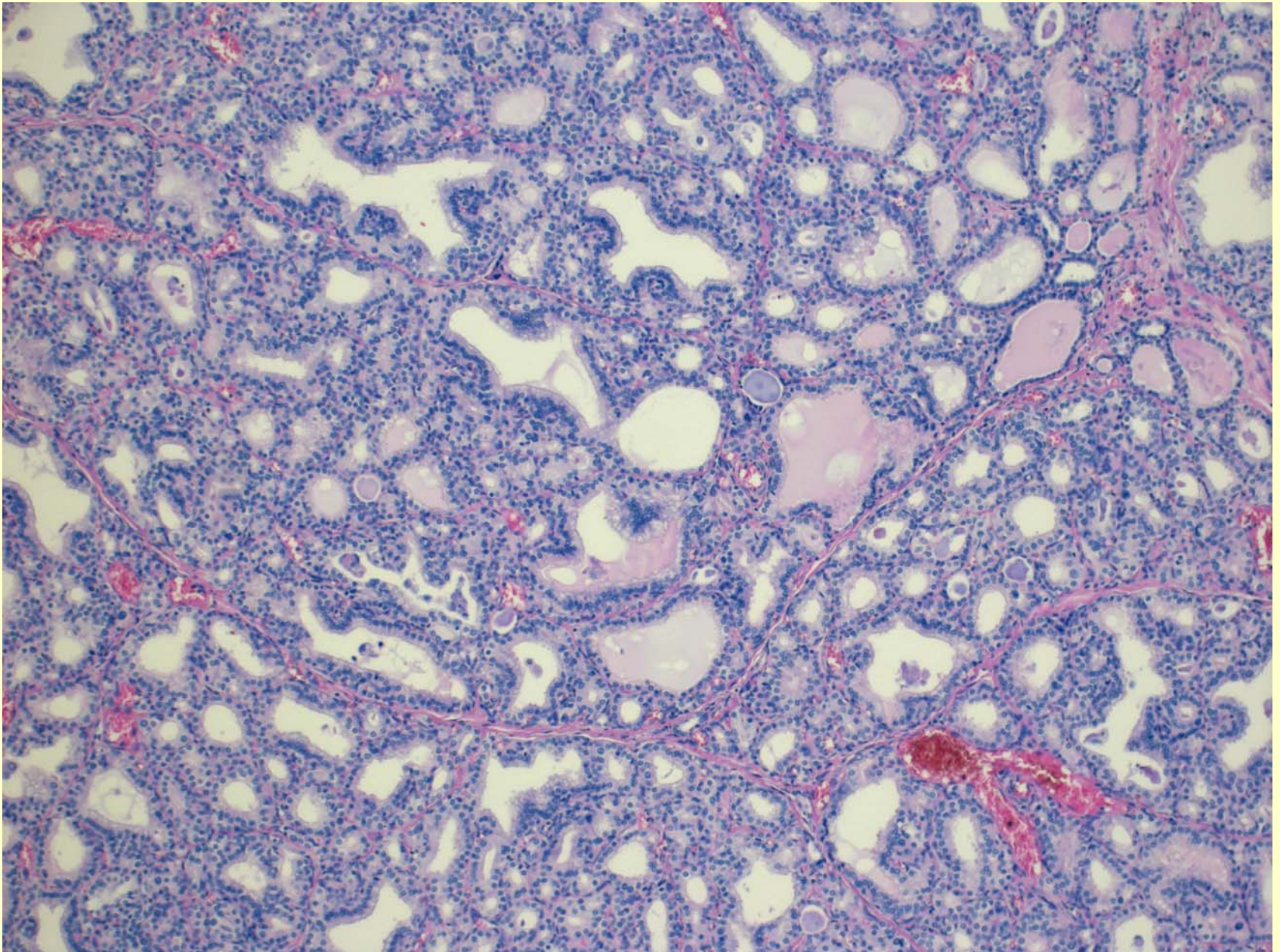


chirurg. Konsil: Strumektomie bei thyreotoxischer Krise
+ Anlage Thoraxdrainage bds. bei PLE
(*rechts: ~1400 ml , links: ~300 ml Erguss entleert*)

präoperativ Gerinnungs-Th. (**Quick 23% → 2000 IE PPSB → 44%**)

im weiteren Verlauf bei patholog. Gerinnungsbefund in ROTEM-Analyse zusätzlich 2 x 2 g Fibrinogen erhalten

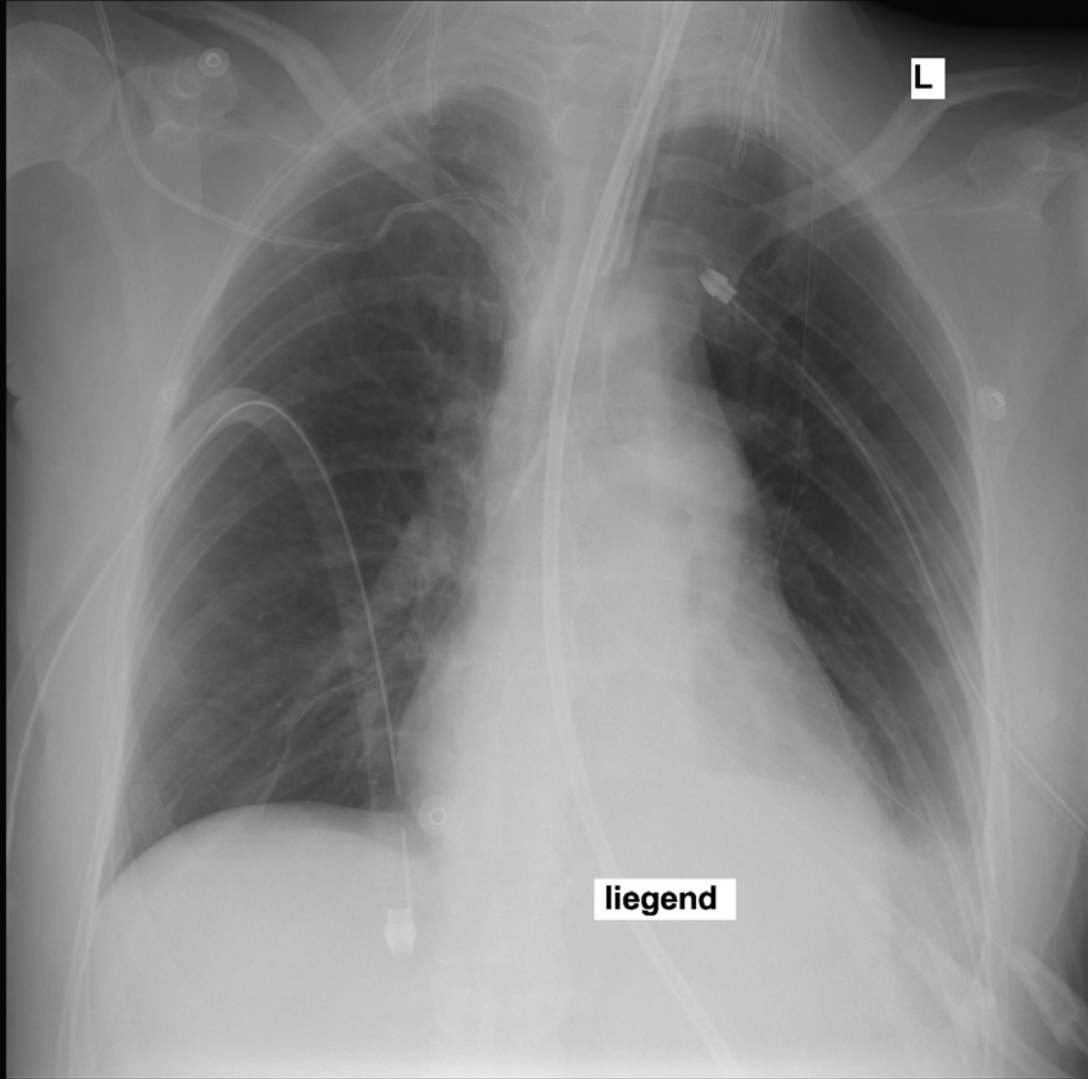
MB, *13.02.72: Thyroidektomie



intraoperativ persistierende katecholaminpflichtige Kreislaufverhältnisse und ausgeprägte Oxygenierungsstörung:

SpO₂ ~94% unter FiO₂ 1,0

postoperativ Röntgen-Thorax + CT Thorax (Ausschluss LAE)



anschließend Übernahme auf operative ITS
während der folgenden Std. progrediente
Verslechterung

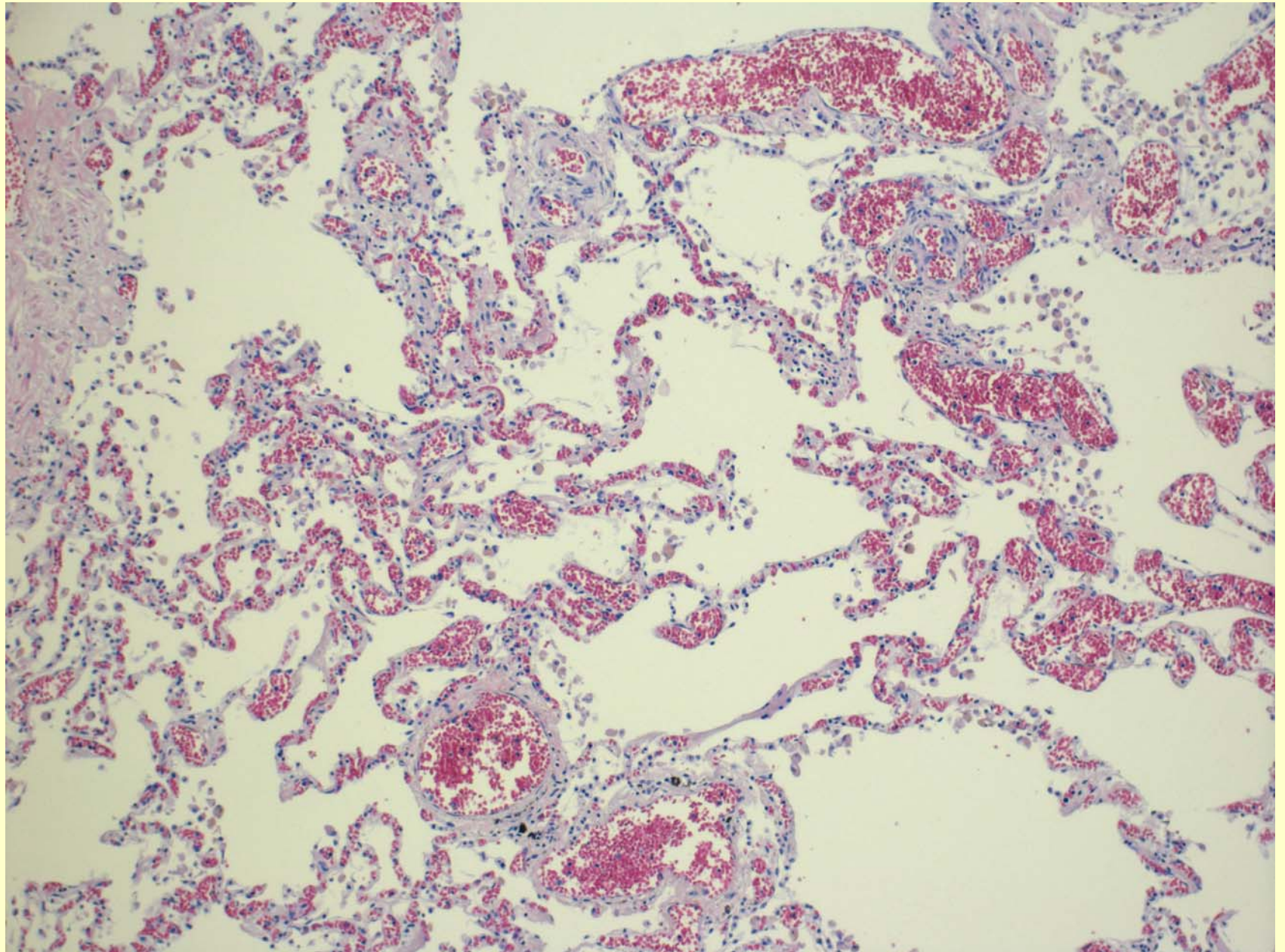
- Cardiac Output,
- Oxygenierung; pH 7,06, pCO₂ 44mmHg, pO₂ 55mmHg, SO₂ 73%, BE -18 unter FiO₂ 1.0.
- Säure-Basen-Status; Azidose trotz mehrfacher Pufferung mit Bicarbonat
- beginnendes ANV

trotz intensivmedizinischer Maßnahmen

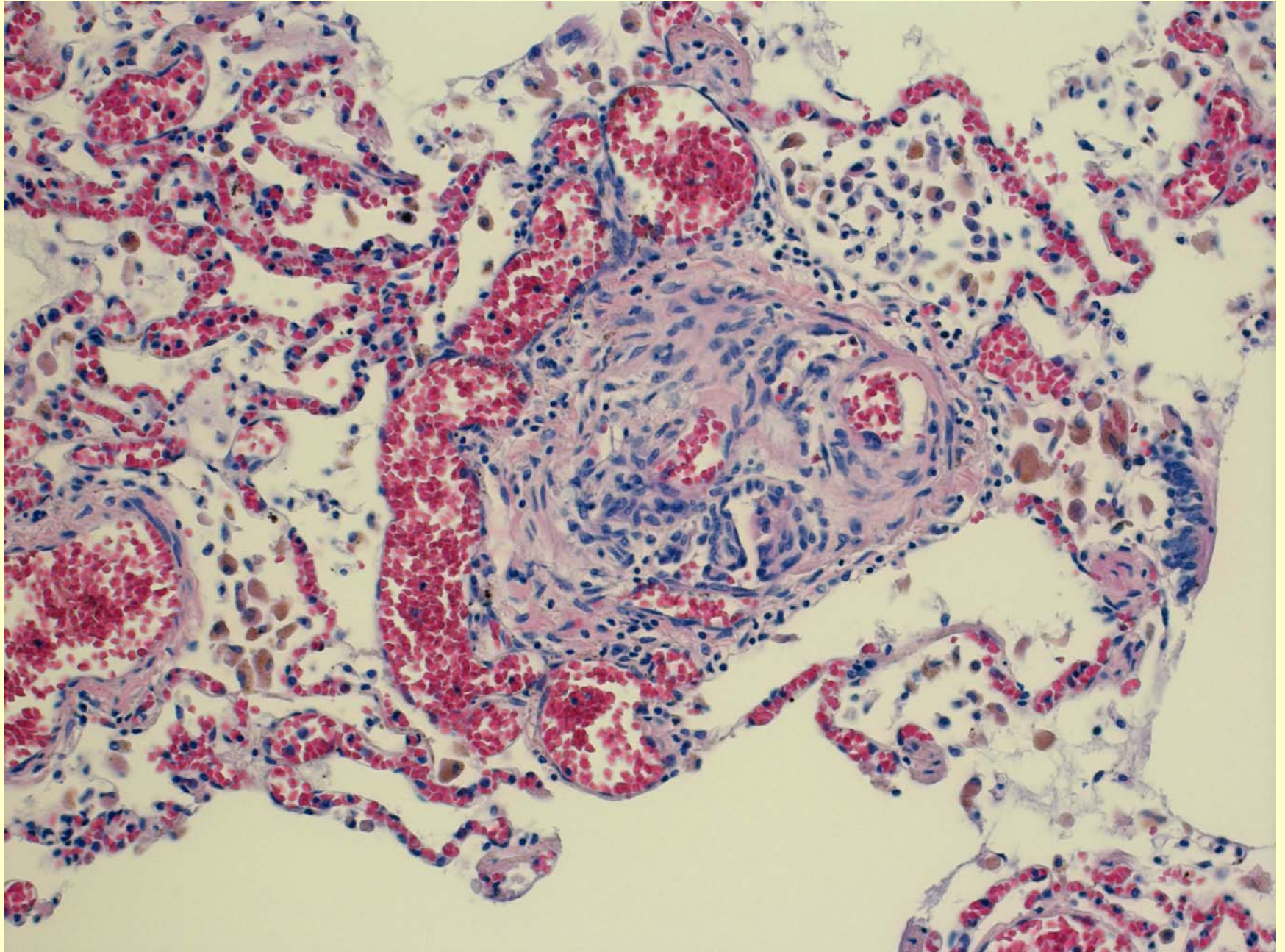
intern. Konsil mit Kontroll-Echokardiographie:
rechter Ventrikel im Pumpversagen, PAP 80 → 30 mmHg

**Patientin verstarb ~36 h nach Klinik-Aufnahme
nach thyreotoxischer Krise im akuten Rechtsherz-
versagen und Multi-Organ-Versagen**

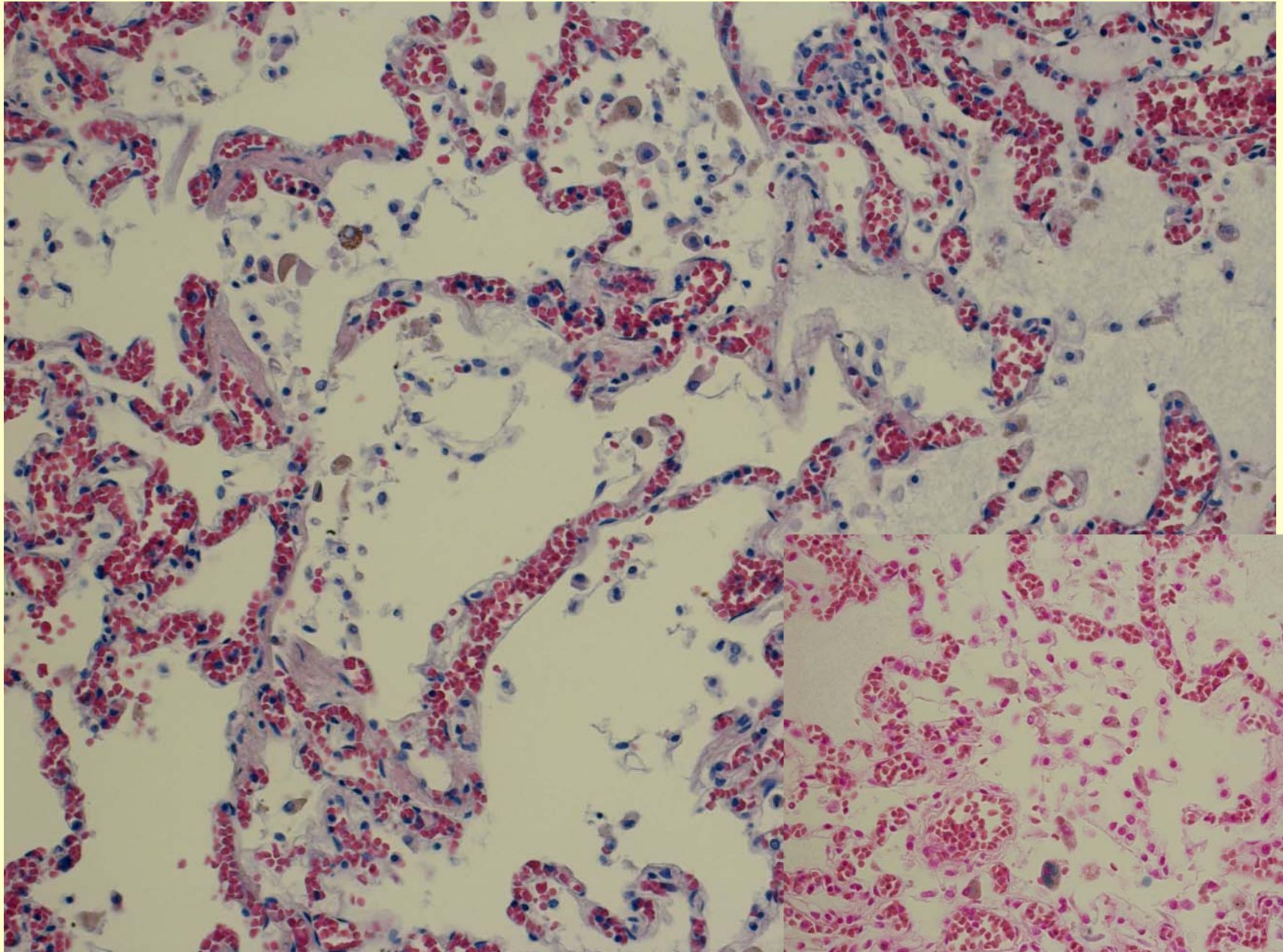
MB, *13.02.72: Autopsie



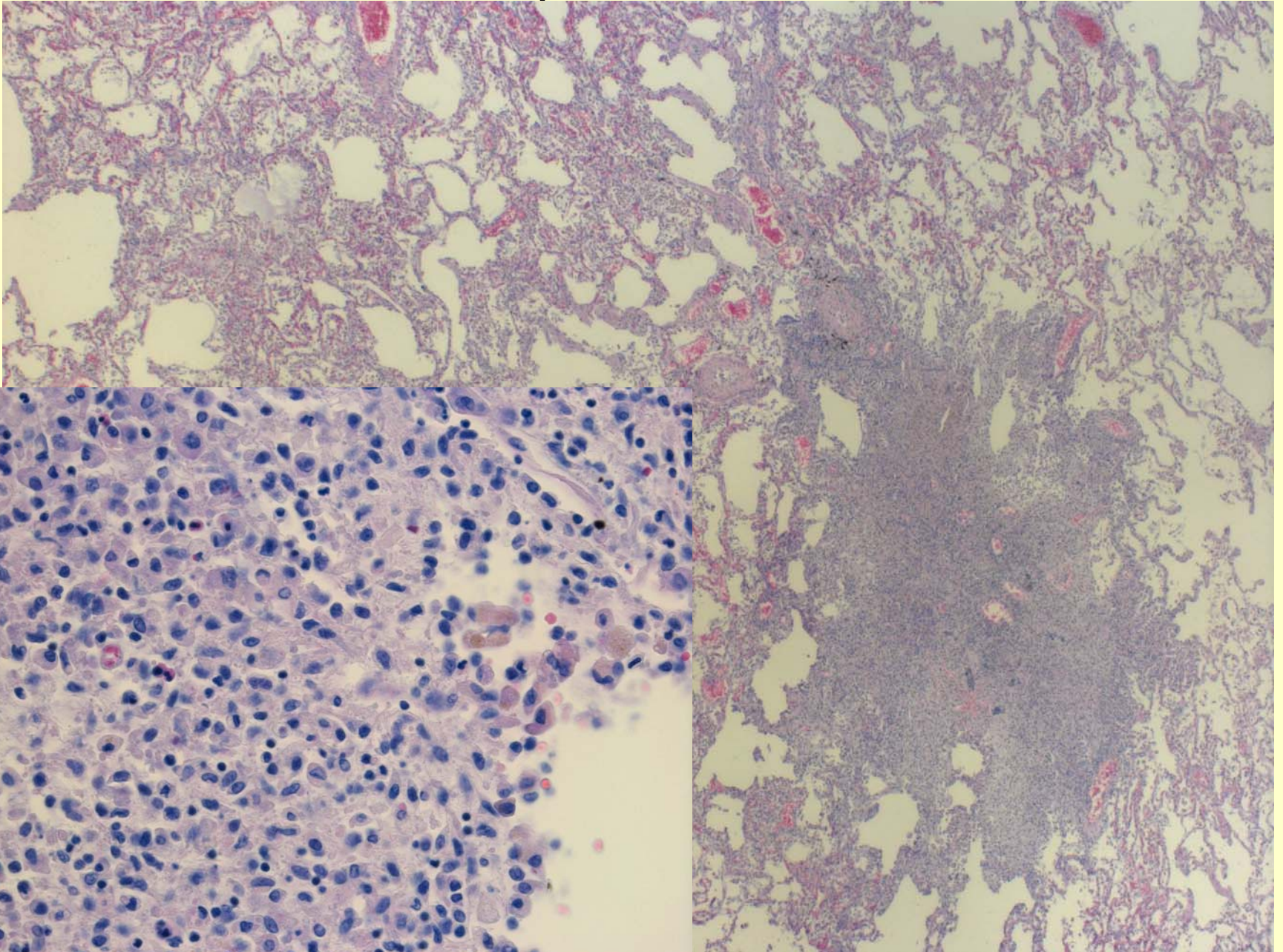
MB, *13.02.72: Autopsie



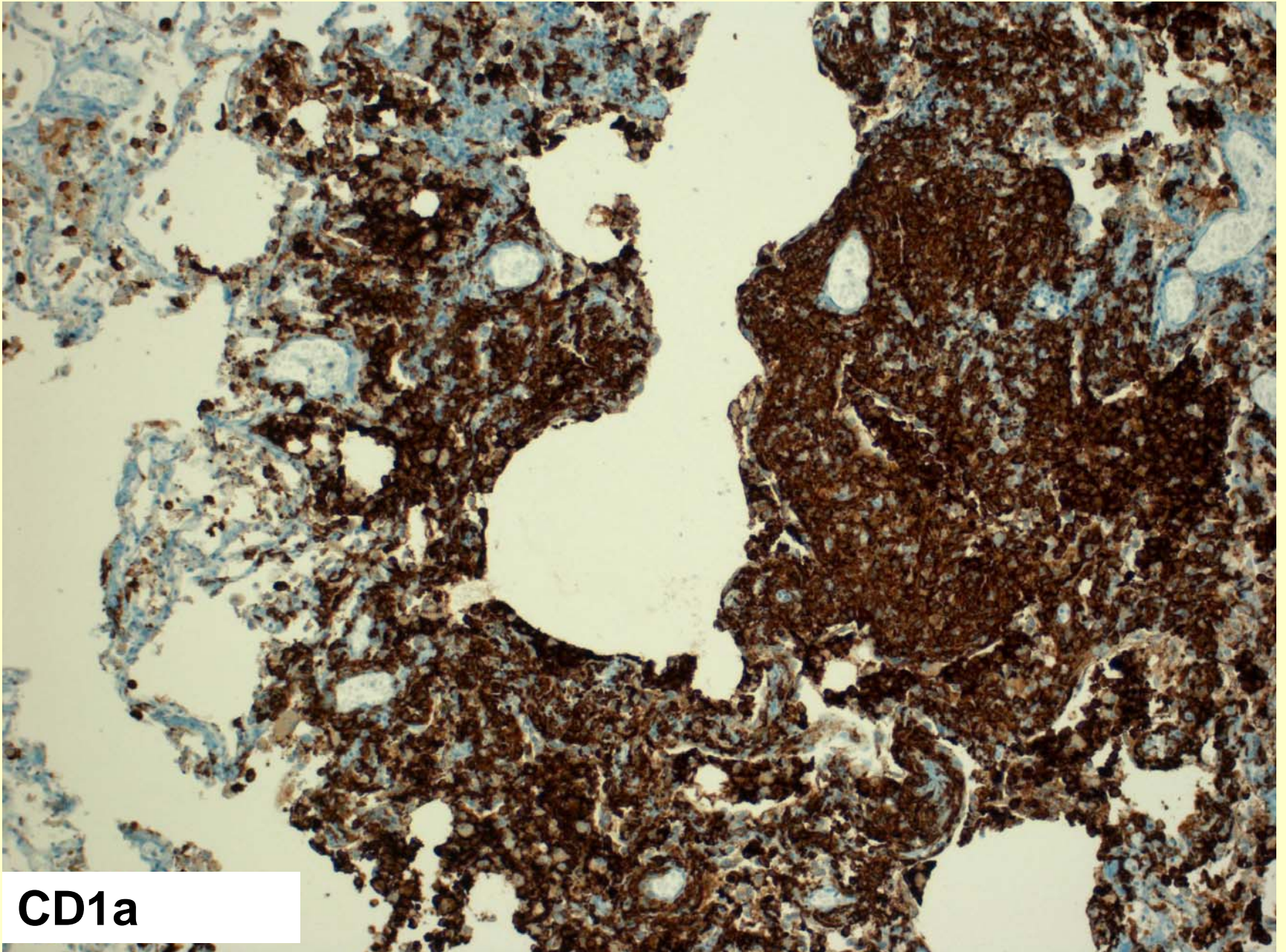
MB, *13.02.72: Autopsie



MB, *13.02.72: Autopsie



MB, *13.02.72: Autopsie



CD1a

MB, *13.02.72: Autopsie

- Zeichen der pulmonal-arteriellen Hypertonie
- Plexiforme Gefäßläsionen, Grad IV nach Edwards und Heath
- Multifokale Herde einer pulmonalen Langerhanszell-histiozytose
- rechtsventrikuläre Myokardhypertrophie
- Zeichen der chronischen Rechtsherzbelastung
- Z.n. Thyroidektomie

Todesursache: Rechtsgeführtes Herz-Kreislaufversagen

Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

1. Pulmonal arterielle Hypertonie

- 1.1. Idiopathisch
- 1.2. Familiär
- 1.3. Assoziiert mit
 - 1.3.1. Kollagenosen
 - 1.3.2. Kongenitale systemisch- pulmonale Shuntvitien
 - 1.3.3. Portale Hypertension
 - 1.3.4. HIV- Infektion
 - 1.3.5. Drogen/ Medikamente
 - 1.3.6. Andere (SD- Erkrankungen, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie)
- 1.4. Assoziiert mit signifikanter venöser/ kapillärer Beteiligung
 - 1.4.1. Pulmonale veno- okklusive Erkrankung
 - 1.4.2. Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
- 1.5. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

- 2.1. Linksatriale und linksventrikuläre Erkrankungen
- 2.2. Linksseitige Klappenerkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
- 3.2. Interstitielle Lungenkrankheit
- 3.3. Schlafapnoesyndrom
- 3.4. Erkrankung mit alveolärer Hypoventilation
- 3.5. Höhenbewohner

4. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronisch thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen

- 4.1. Thrombembolie der proximalen Lungenarterien
- 4.2. Obstruktion der distalen Lungenarterien
- 4.3. Lungenembolie (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)

5. Sonstiges

Sarkoidose, Histiozytosis X, Gefäßkompression von außen
(Lymphknoten, Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

Kasuistisches Forum niedersächsischer Pathologen

16. Mai 2009



Medizinische Hochschule
Hannover

Klinische Angaben und Makroskopie

57jährige Patientin

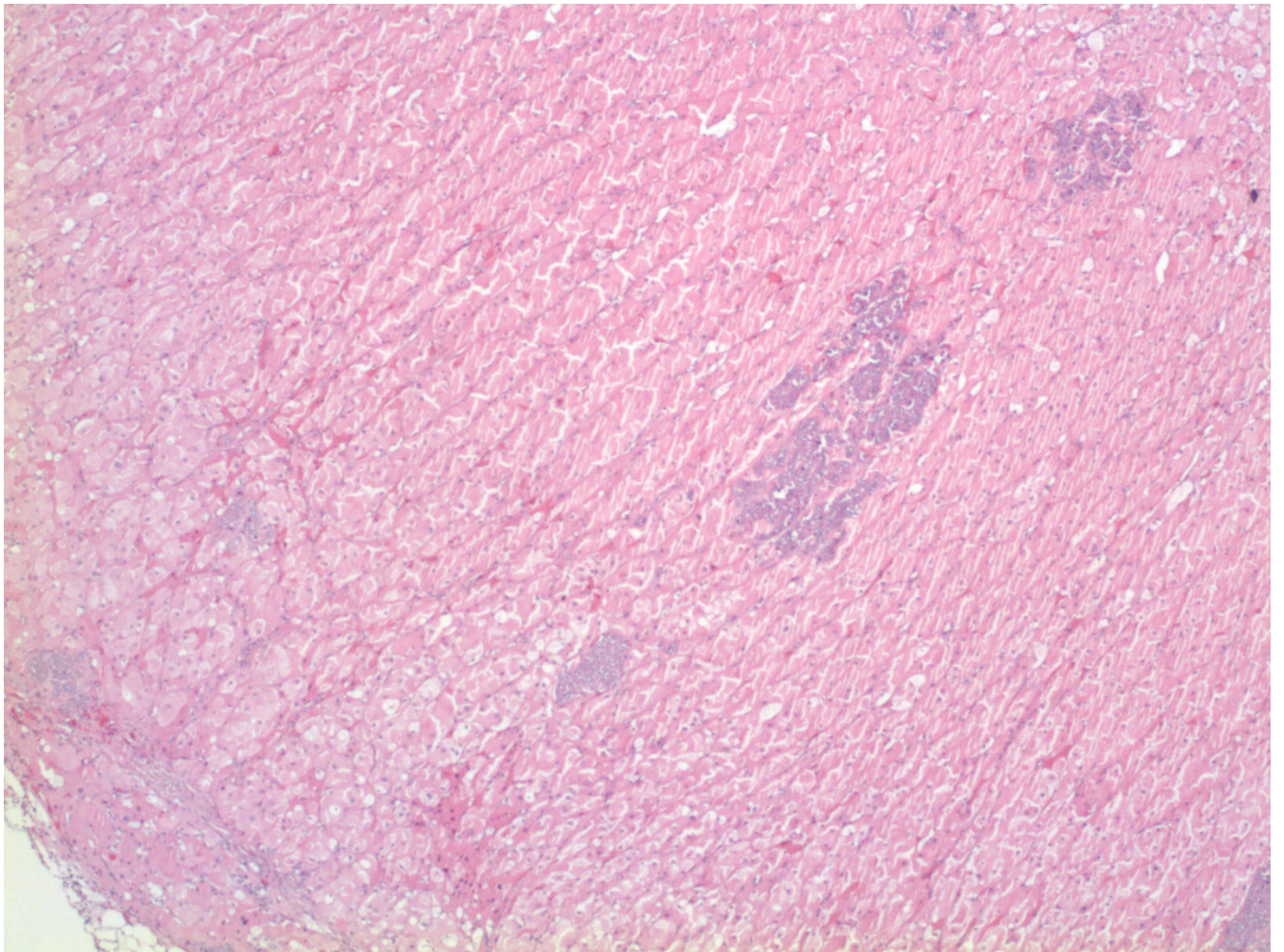
Nebennierenrinden-Hyperplasie bds. mit Hypercortisolismus

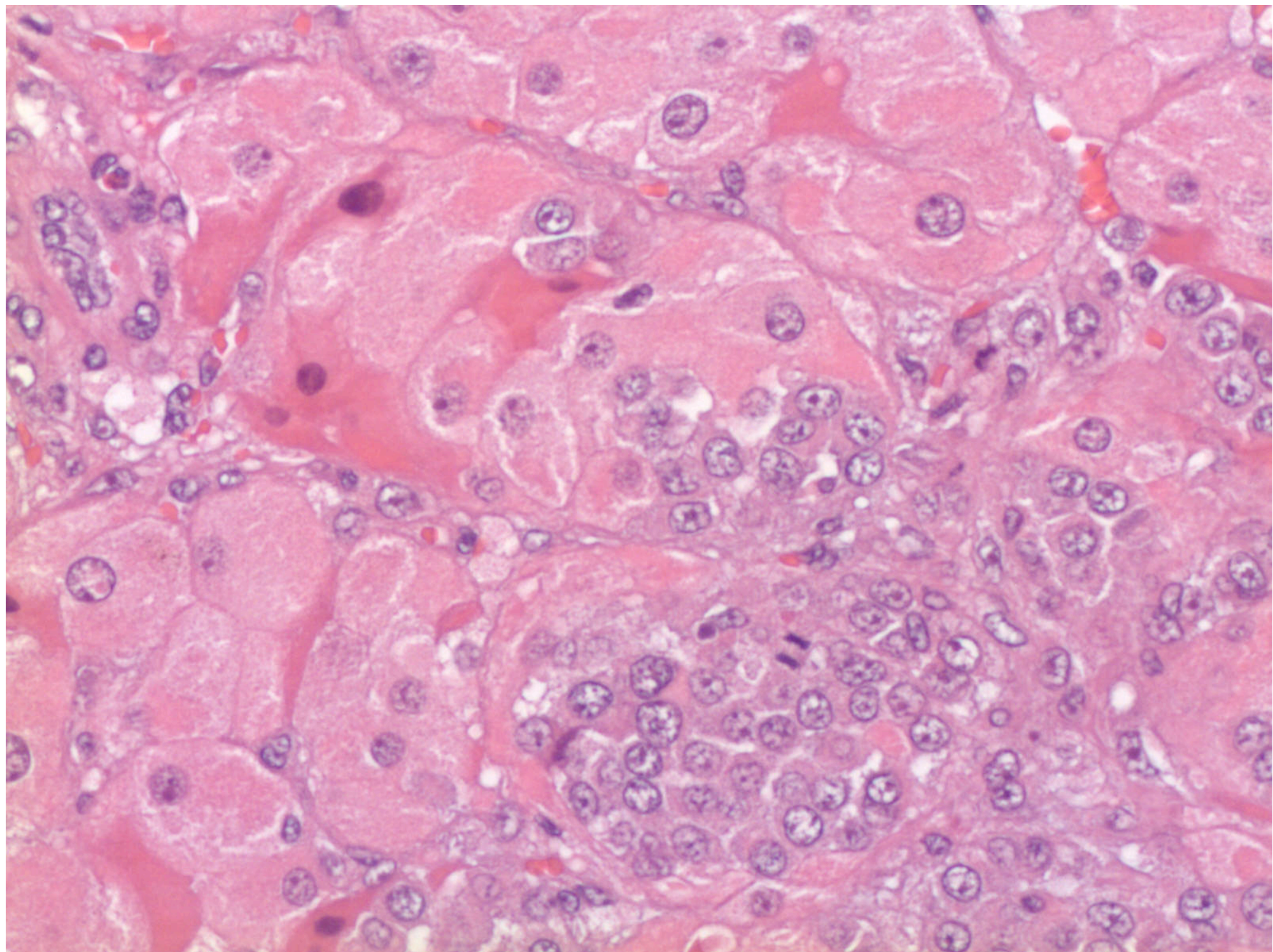
Ossär metastasiertes Mammakarzinom (ED 11/07)

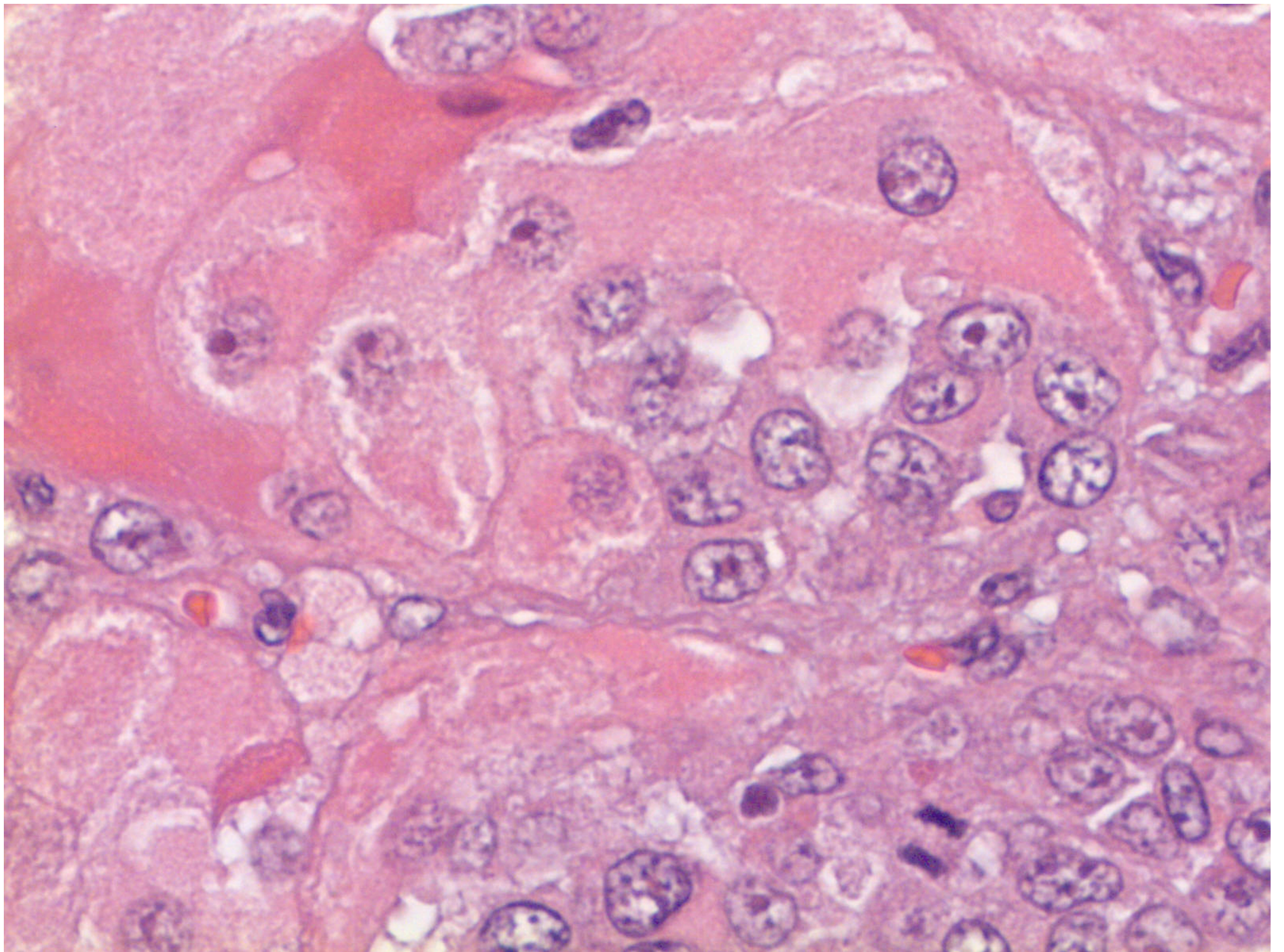
Jetzt Adrenalektomie bds.

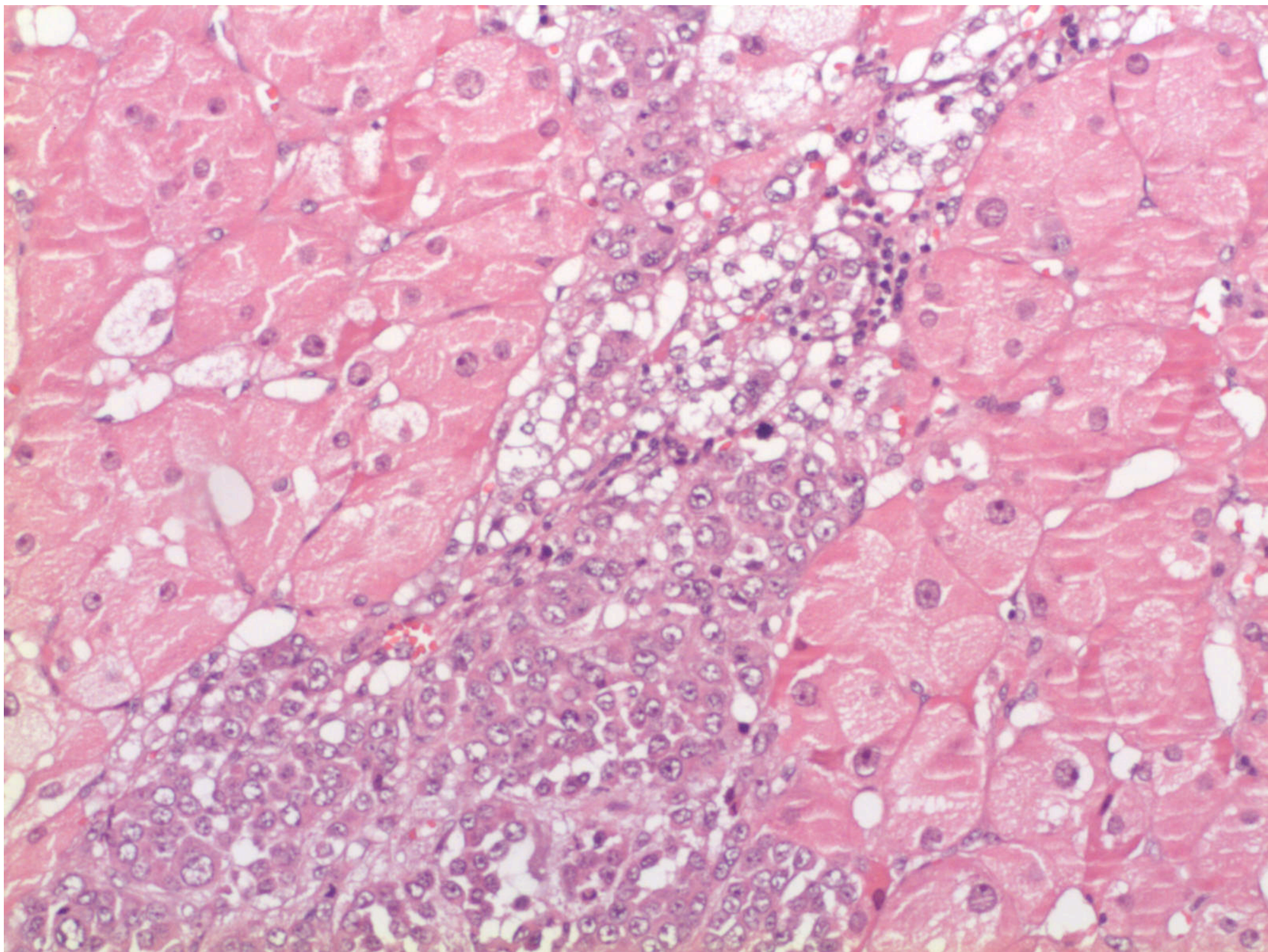
Nebenniere rechts von 27,5 g und 7 x 3 x 1,5 cm und homogen gelber Farbe. Auf lamellierenden Schnitten keine Herdbefunde.

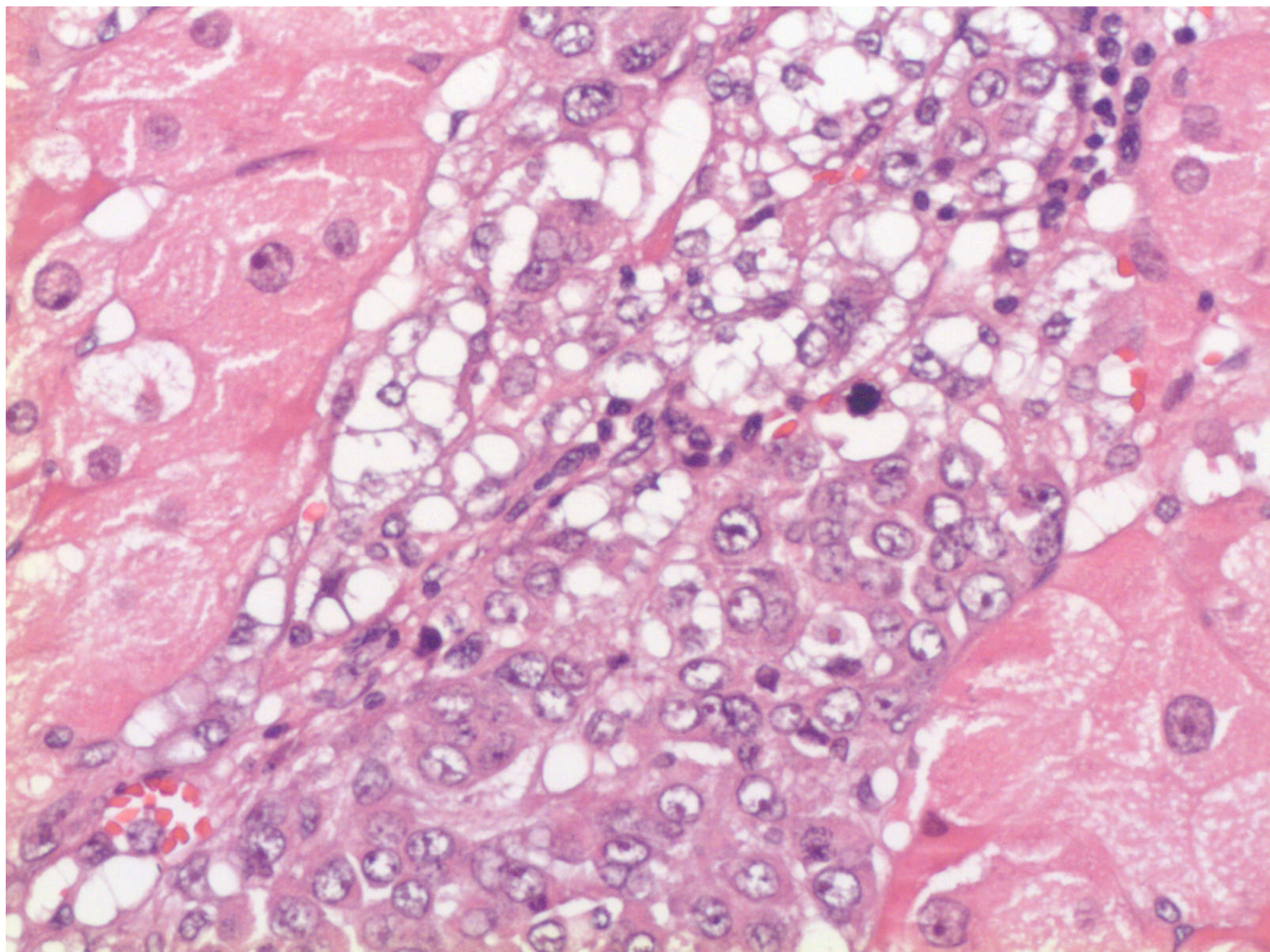
Nebenniere links von 35,5 g und 6,5 x 4 x 2 cm und homogen gelber Farbe. Auf lamellierenden Schnitten keine Herdbefunde.

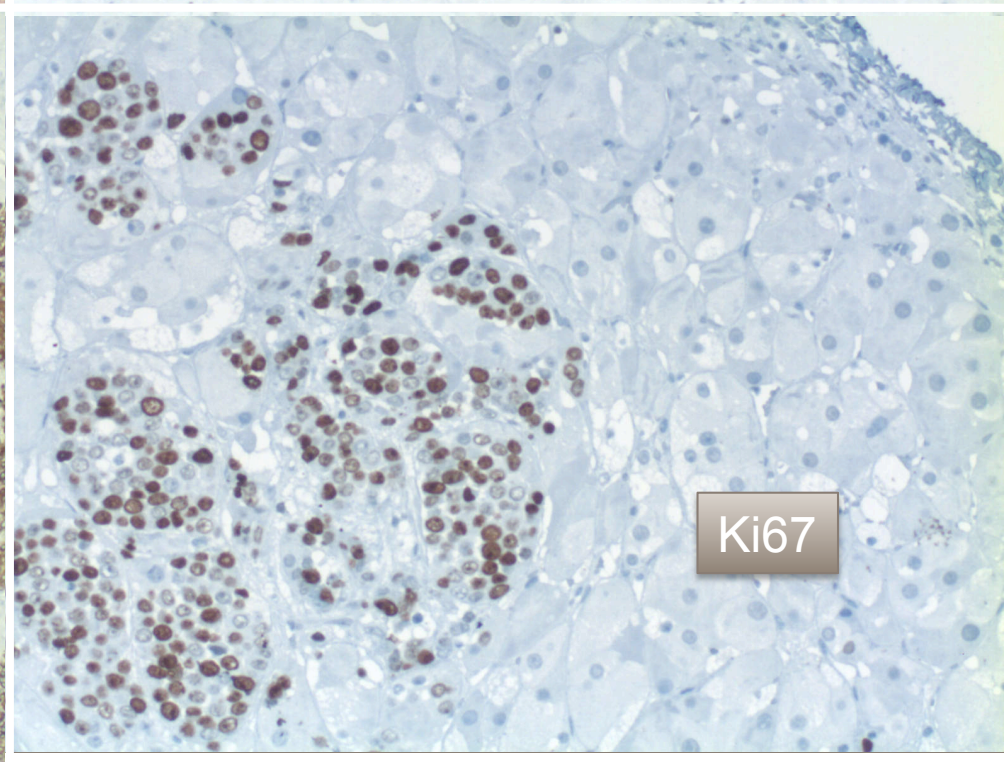
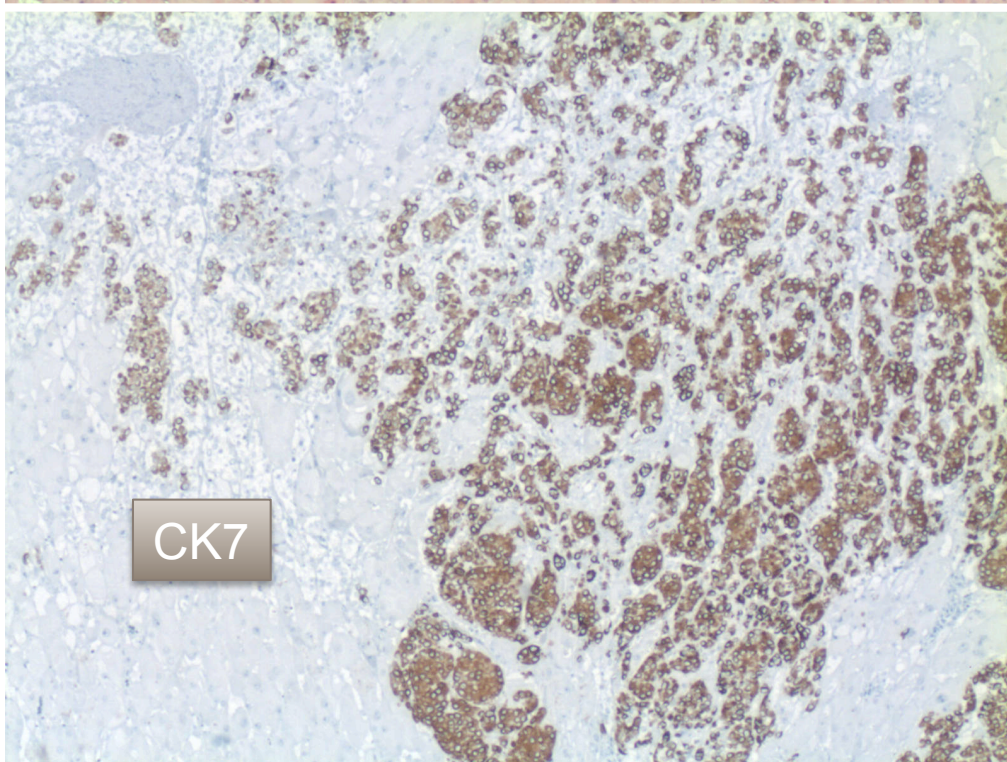
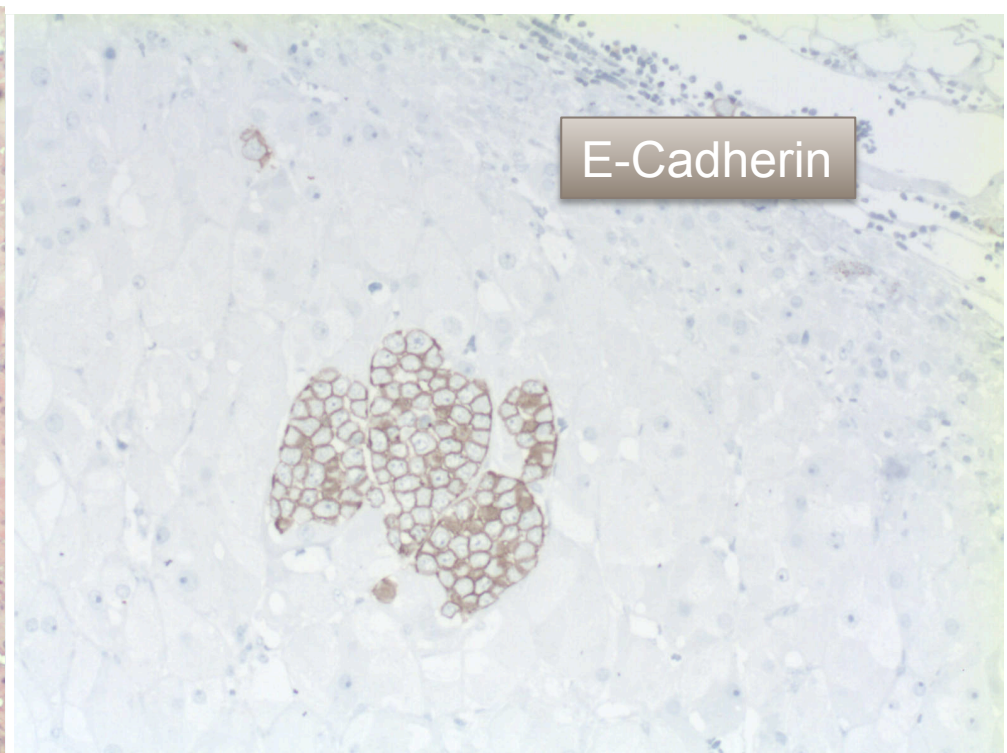
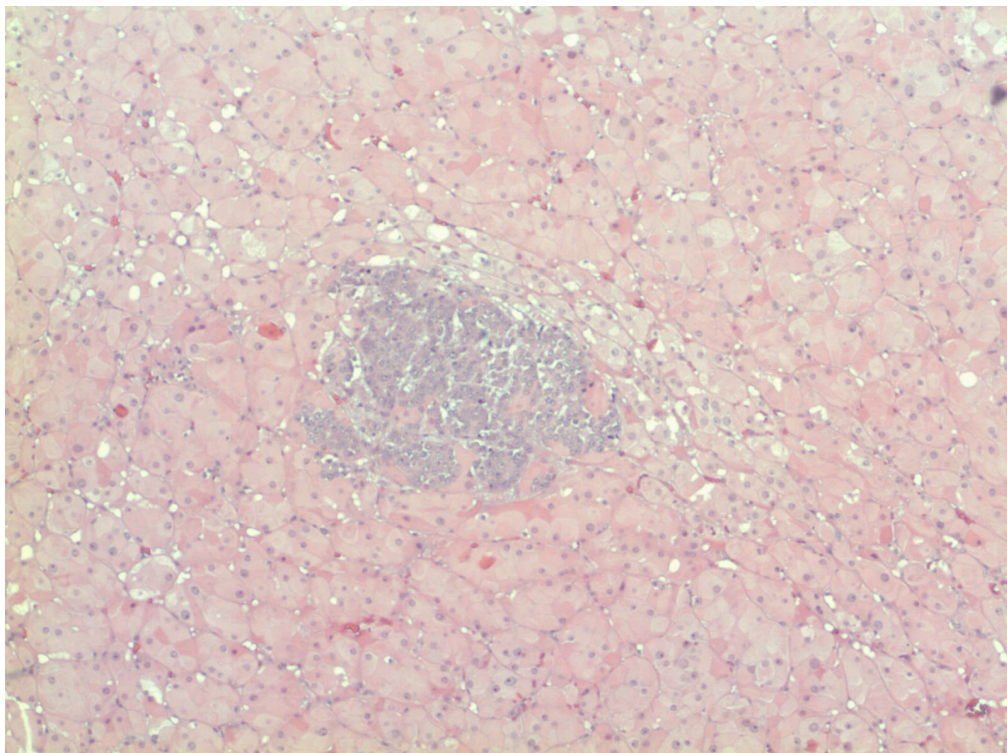


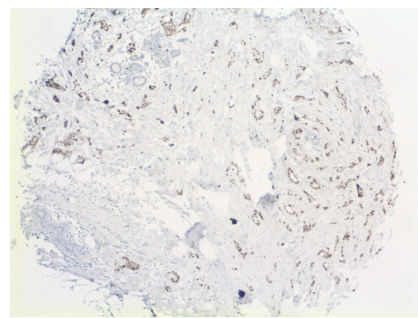
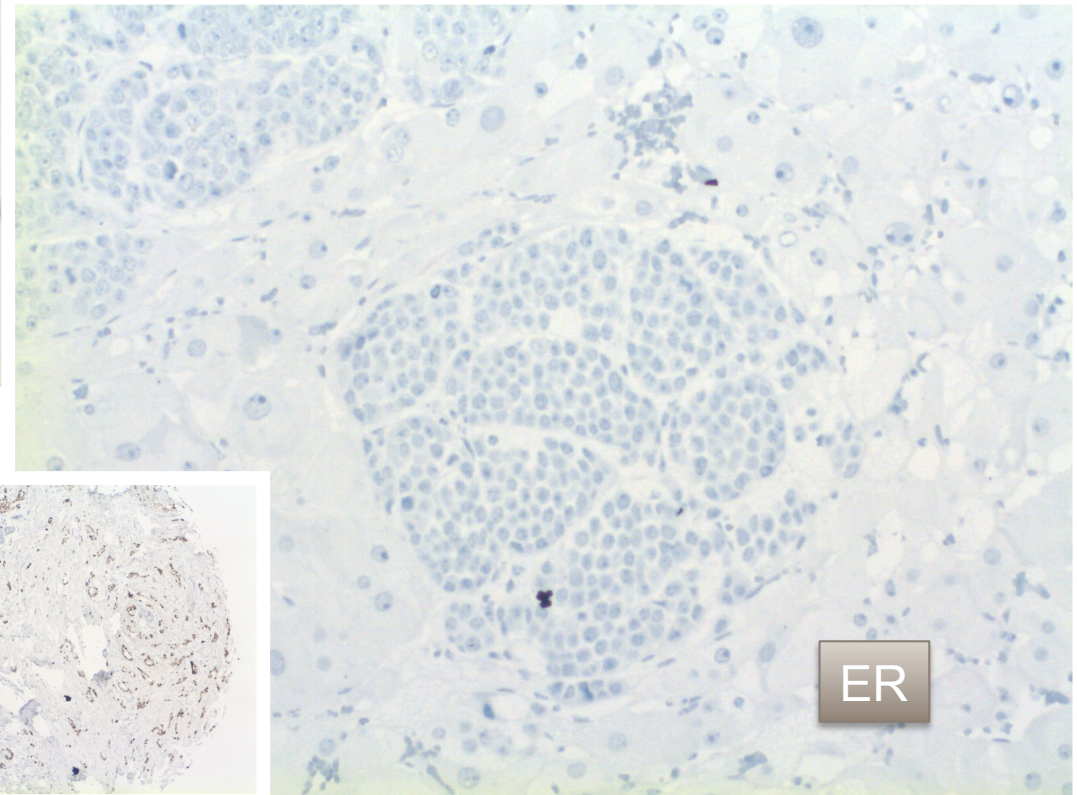
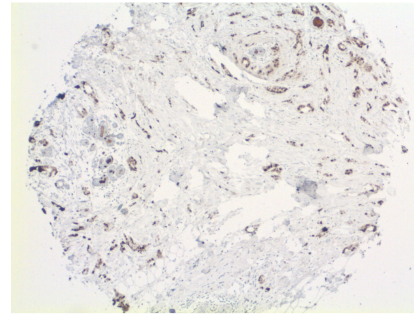
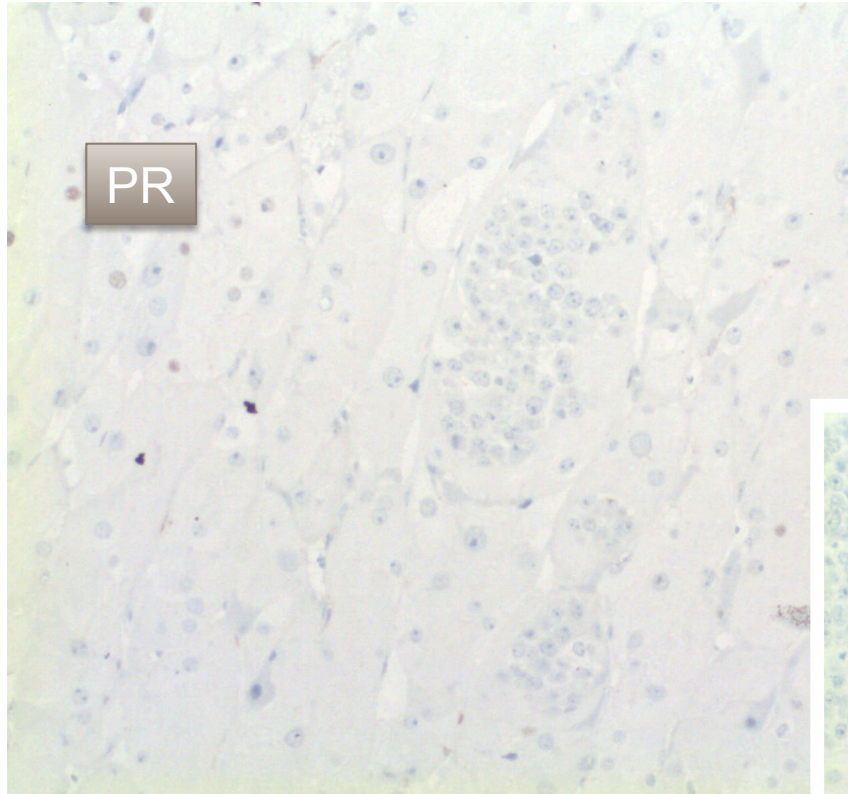












Anamnese

Z.n. Mamma-Teilresektion bei
Mammakarzinoms links 11/07 (pT2, pN3a, pM0; G3;
R0)

Chemotherapie 01/08-06/08

Radiotherapie bis 08/08

Anamnese

Jetzt stationäre Aufnahme mit:

- ✓ Hypercortisolismus
- ✓ Hypokaliämie
- ✓ Metabolische Alkalose
- ✓ Hyperglykämie
- ✓ Hirsutismus
- ✓ Beinödemen
- ✓ Muskelschwäche
- ✓ Hypertonus



Zeichen einer
generalisierten
Nebennierenrinden-
Überfunktion

Weitere Abklärung

Hormone:

- ✓ ACTH und Cortisol i.S. erhöht
- ✓ Erhöhte Cortisol-Ausscheidung i.U.
- ✓ Keine Suppression des Serumcortisols durch Dexamethason
- ✓ Keine Suppression von ACTH durch CRH
- ✓ Ausschluss eines Hypophysentumors



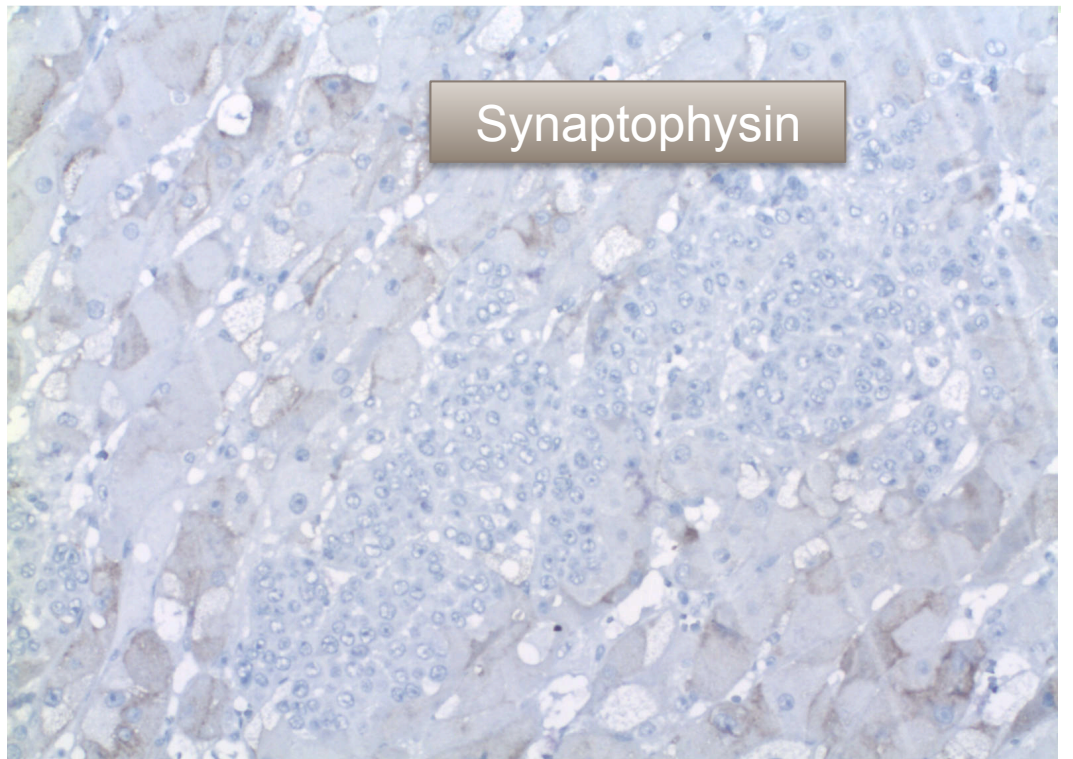
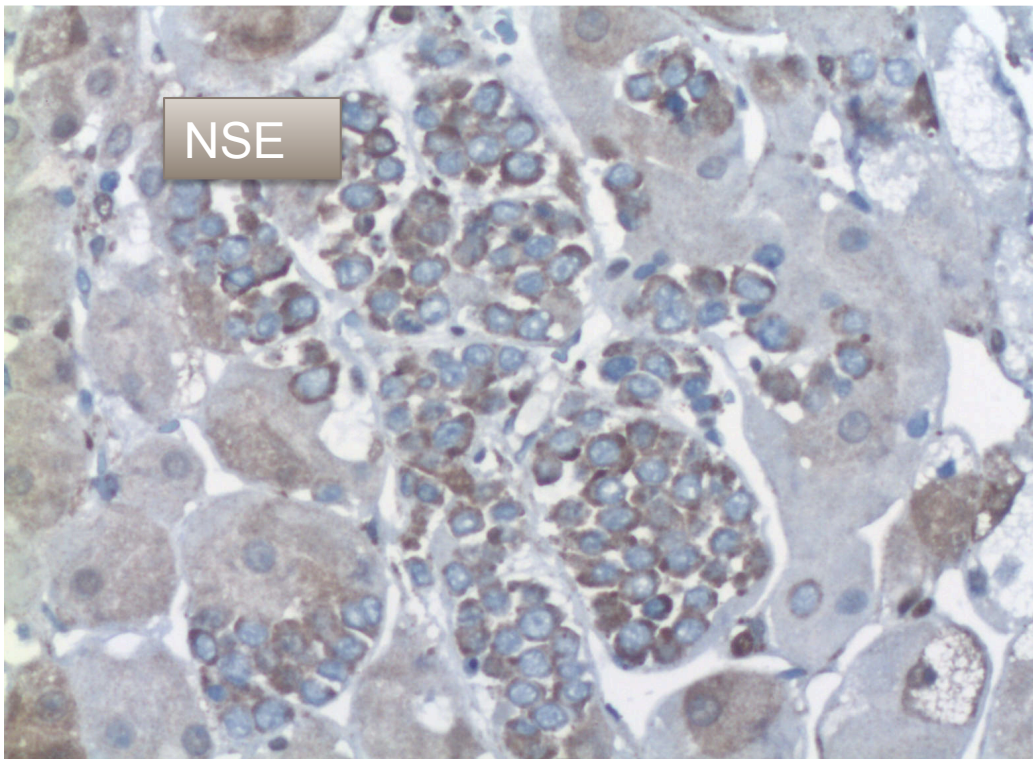
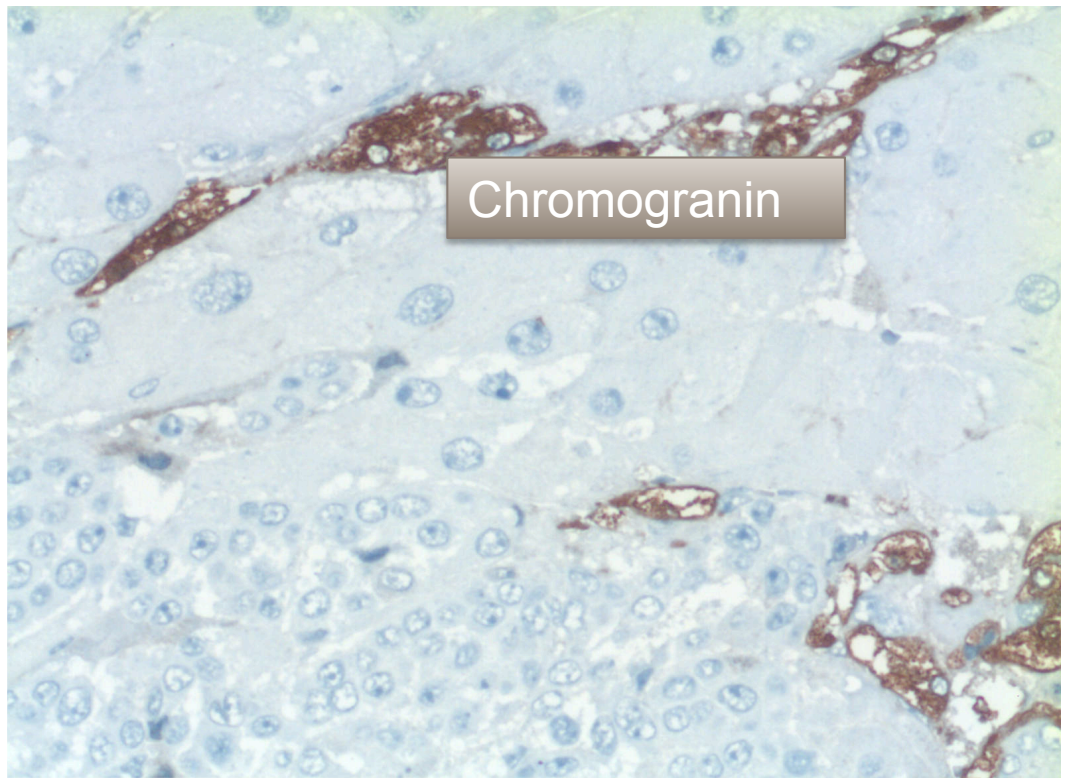
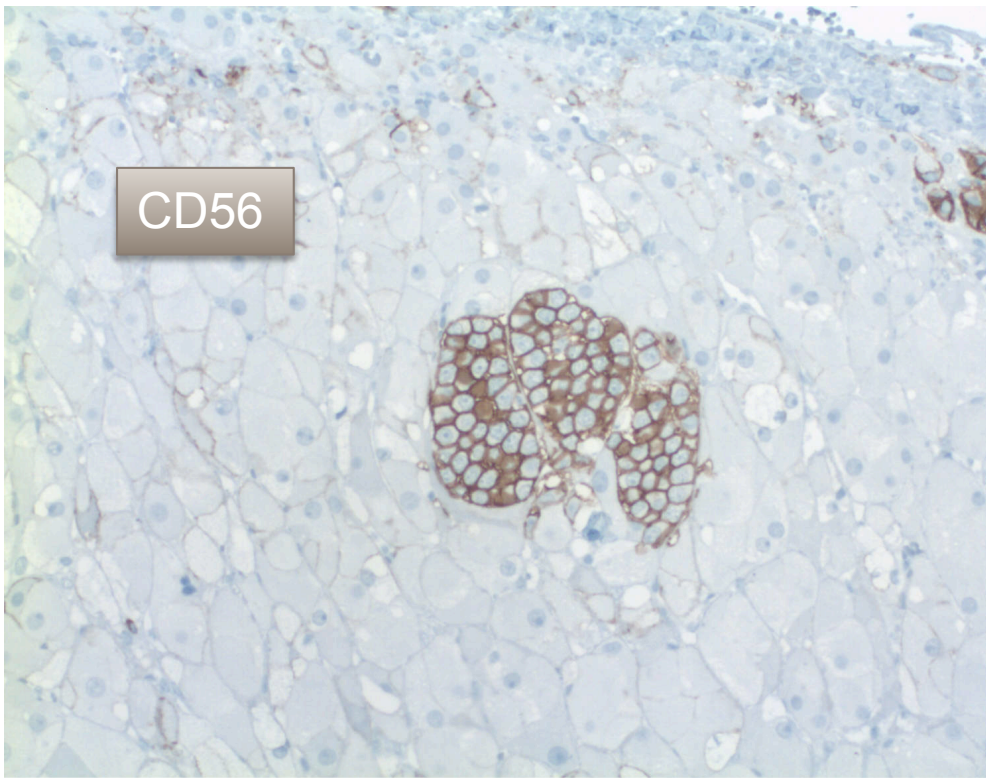
Ektope ACTH-Produktion

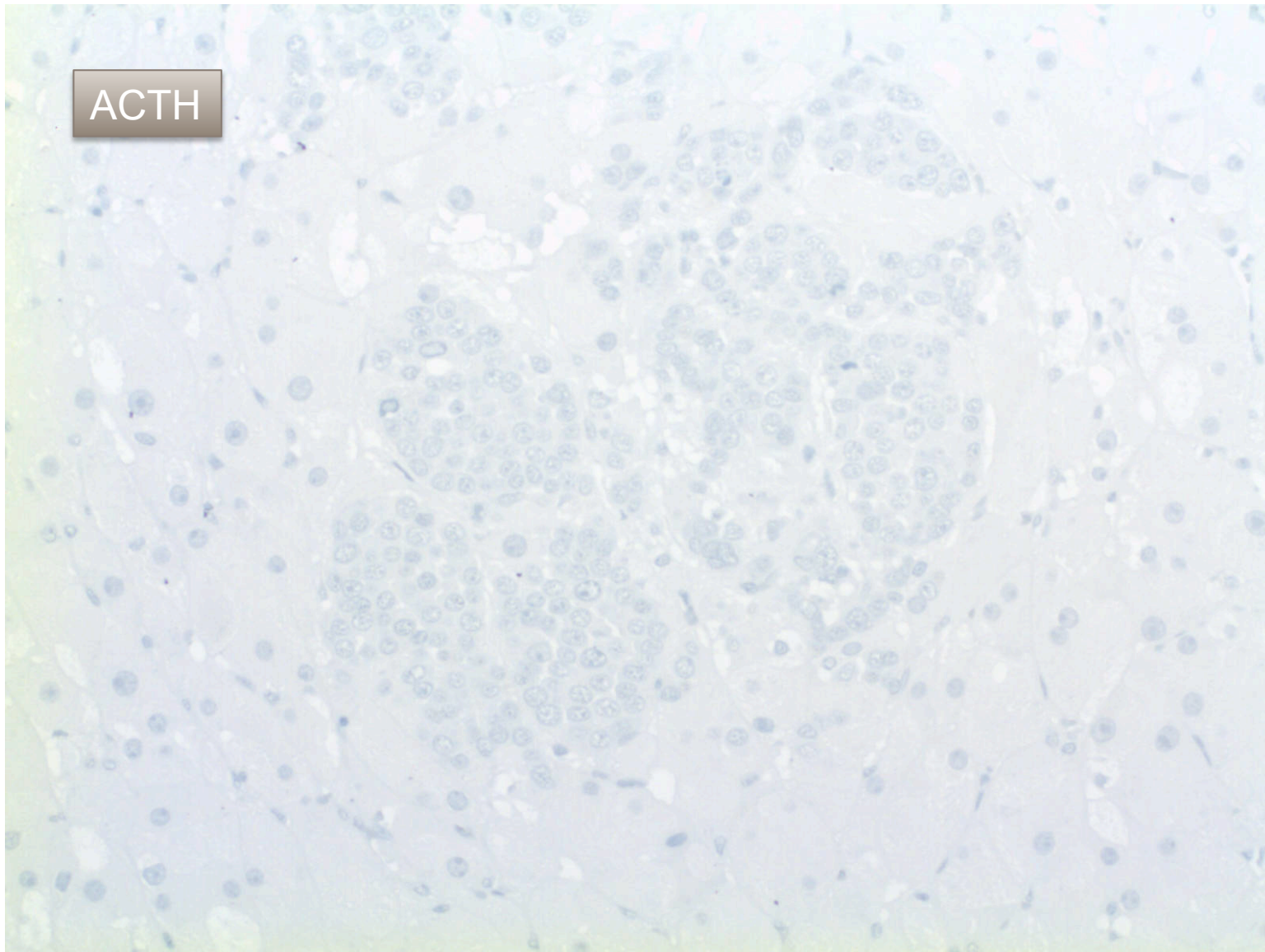
Weitere Abklärung

Bildgebung:

- ✓ Vergrösserte Nebennieren bds.
- ✓ Im Glucose-PET „deutliche Aktivitätsmehrbelegungen in der Wirbelsäule und den Nebennieren“
- ✓ In der Somatostatin-Rezeptorzintigraphie „fokale neuroendokrine Aktivität im BWK 8“

Ausschluss eines Bronchialkarzinoms, Hypophysentumors oder SD-Karzinoms





ACTH-produzierende Mamma-Karzinome in der Literatur

	ACTH-Nachweis	Histologischer Subtyp	Expressionsprofil	Sonstiges
Cohle et al. <i>Cancer</i> 1979	IHC/ EM	ILK	?	Knochen-Metastase
Woodard et al. <i>Cancer</i> 1981	IHC/ EM	IDK	ER+	u.a. Knochen-Metastase
Parker et al. <i>Southern med J</i> 1984	Direkter Nachweis im Gewebe	NOS	?	Knochen-Metastase
Wigg et al. <i>Endocrinology</i> 1999	ISH POMC IHC fokal	IDK	?	Haut-Metastase
Pelte et al. <i>Breast J</i> 2004	RT-PCR POMC (IHC)	IDK	ER-/ PR- Chromo+, CD56+, Synapto+	u.a. Knochen-Metastase

Paraneoplastische Syndrome bei Mamma-Karzinom

Insgesamt selten!

Neurologisch

Retinopathie

cerebelläre Degeneration

Stiff-Man-Syndrom

Sensomotorische Neuropathie

Endokrinologisch (z.B. Hyperkalzämie durch PTH-Sekretion)

Dermatologisch

Nephrotisches Syndrom

...

□ 1: [Histopathology](#). 2002 Mar;40(3):215-22.

Comment in:

[Histopathology](#). 2002 Mar;40(3):211-4.

Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma.

[Miremadi A](#), [Pinder SE](#), [Lee AH](#), [Bell JA](#), [Paish EC](#), [Wencyk P](#), [Elston CW](#), [Nicholson RI](#), [Blamey RW](#), [Robertson JF](#), [Ellis IO](#).

Department of Histopathology, Nottingham City Hospital, Nottingham, UK.

AIMS: Neuroendocrine differentiation has been detected, and its prognostic value studied, in a number of common human carcinomas. To date there are few detailed studies examining its relevance in breast carcinoma. In this study we evaluate the frequency and prognostic importance of neuroendocrine differentiation in breast adenocarcinoma. METHODS

18% nur NSE +

10% nur Chromogranin +

13% nur Synaptophysin +

11% 2/3 Marker +

6% 3/3 Marker +

Keine Korrelation zum Outcome

Zusammenfassung

Es ist hier von dem seltenen Fall eines paraneoplastischen Syndroms bei einem Mamma-Karzinom auszugehen

Rätselhaft ist das Wachstumsmuster der Nebennierenrinden-Metastase(n) (parakrine Interaktion zwischen Tumor und Nebenniere? Zirkulierende Tumorzellen?)

Paraneoplastische Syndrome bei Mamma-Karzinomen sind selten

Expression neuroendokriner Marker bei Mamma-Karzinomen kommt vor

Fall Nr. 7

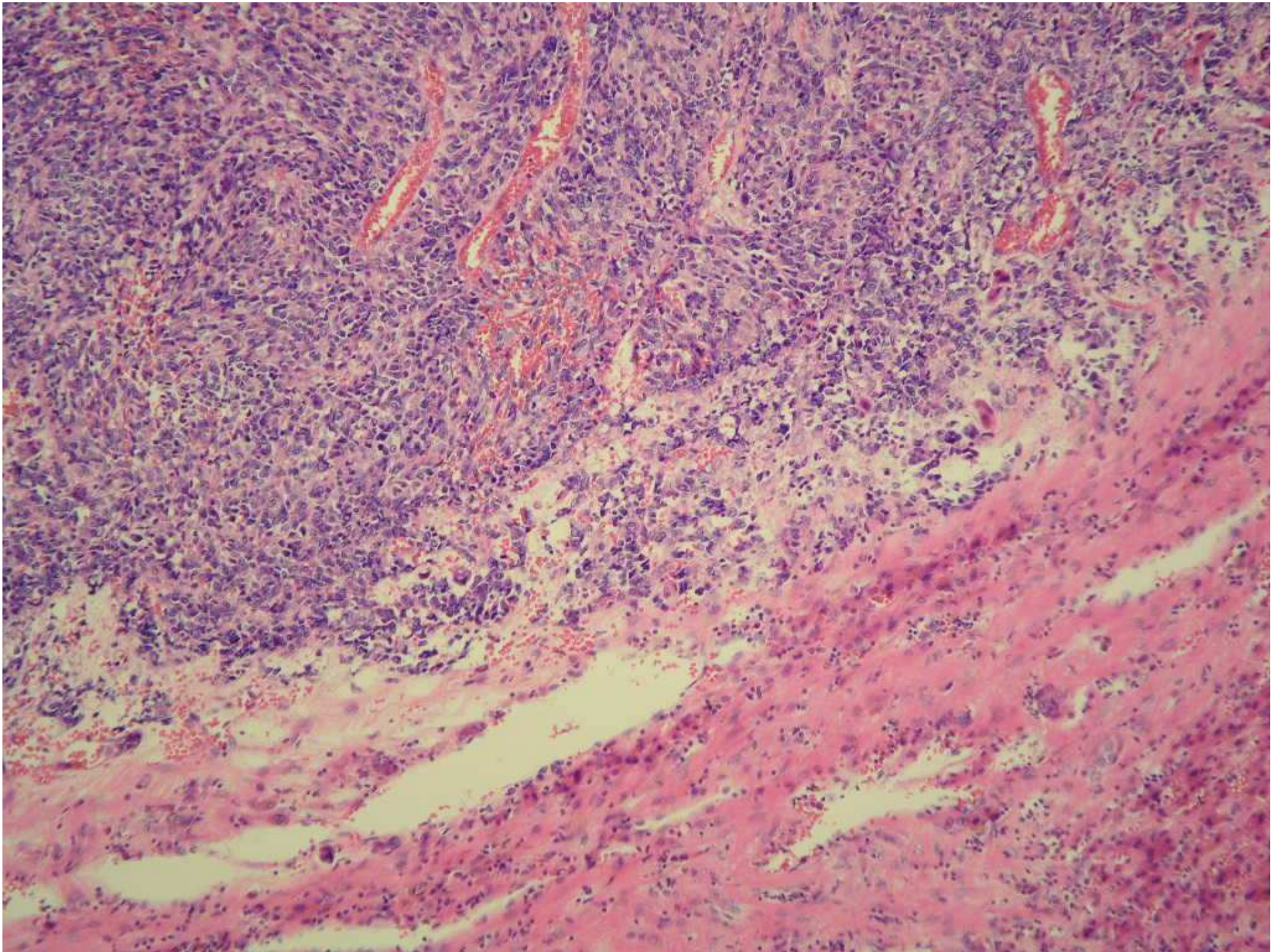
Julia Kitz

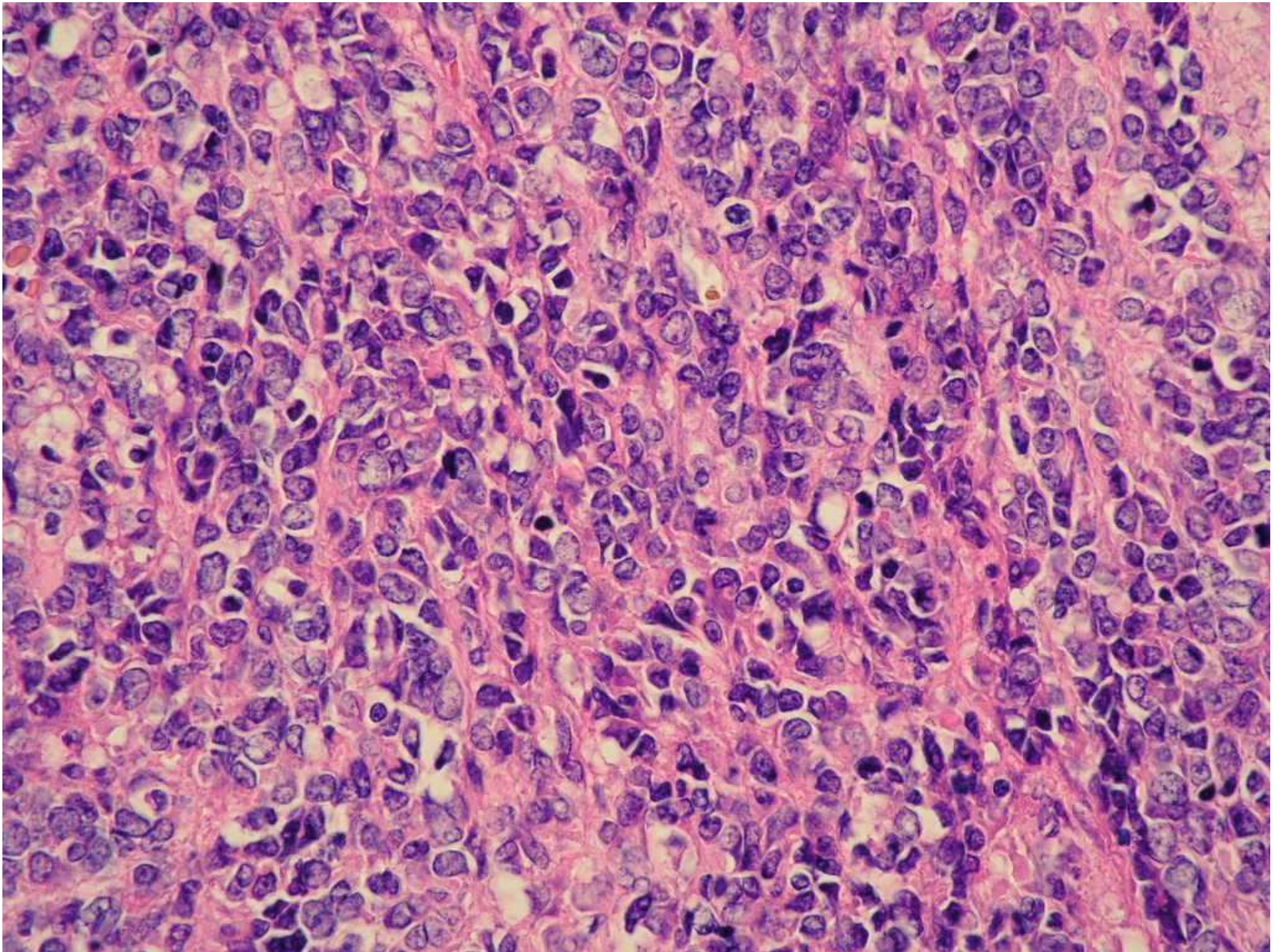
Klinik

- Patient Jahrgang 1954
- 01.2007: ausgeprägte Eosinophilie im Blut:
29% (Normwert 7%)
- 03.2007: im CT 16 x 10 cm große Raumforderung im
linken Oberbauch mit breitflächigem Kontakt zum Magen
→ primär inoperabel
- 04.2007
Explorative Laparoskopie :
vom Magen ausgehender Tumor im rechten Oberbauch;
Biopsie:
GIST des Magens mit synchroner Peritonealmetastase.

- 04.2007 Glivec 400 mg/d Therapie
- 07.2007 Eosinophile: 3,96%
- 10.2007 Gastrektomie:
- 10 x 7 x 5 cm Tumor im Magenfundus
- mehrere kleine Tumorknoten an der Magen hinterwand.
- Entfernung der 0,4 cm großen Peritonealmetastase
- 10.2007 Eosinophile: von 29% auf 6,6% (Normwert 7%)
- 11/2007 Fortsetzung Glivec 400 mg/d
- 07/2008: unklare Leberherde per CT und MRT
→ 3 Monate Beobachtung
→ größenprogredient unter Glivec
- 01/2009 Hemihepatektomie rechts → 4 cm große Lebermetastase des bekannten GIST







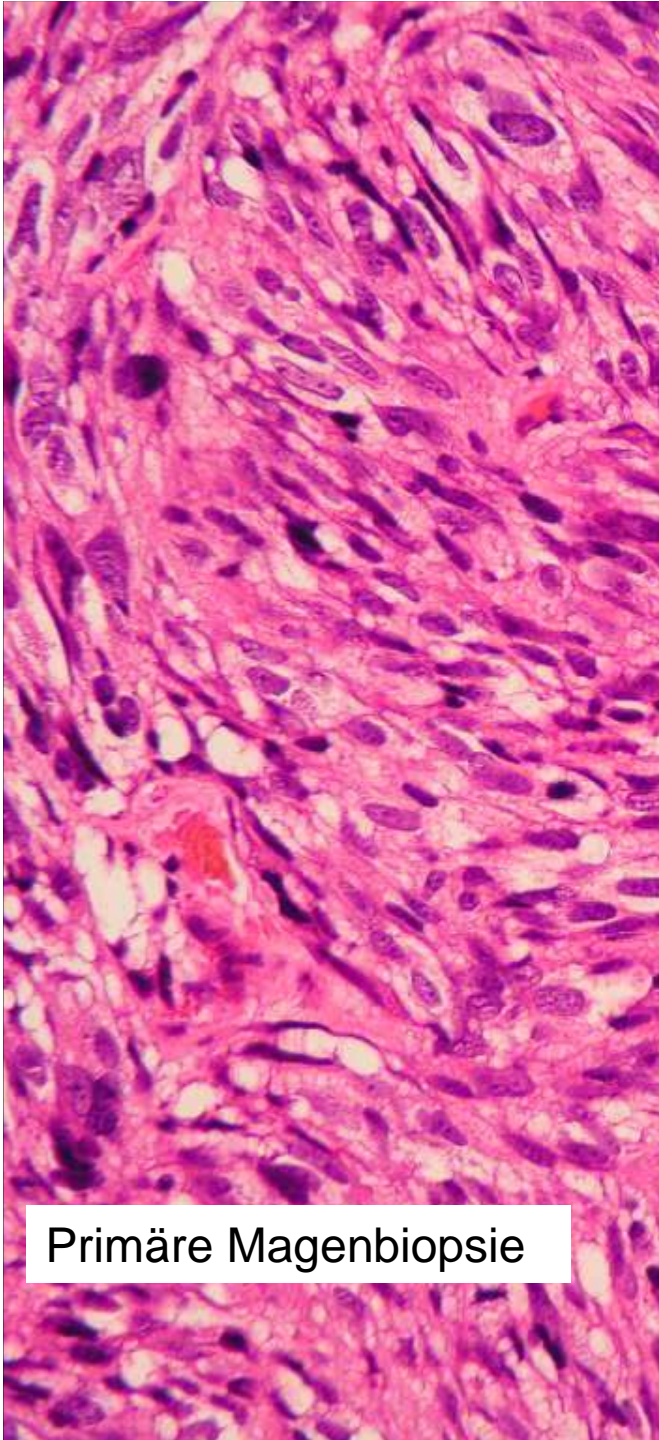
REVIEW ARTICLE

Markku Miettinen · Jerzy Lasota

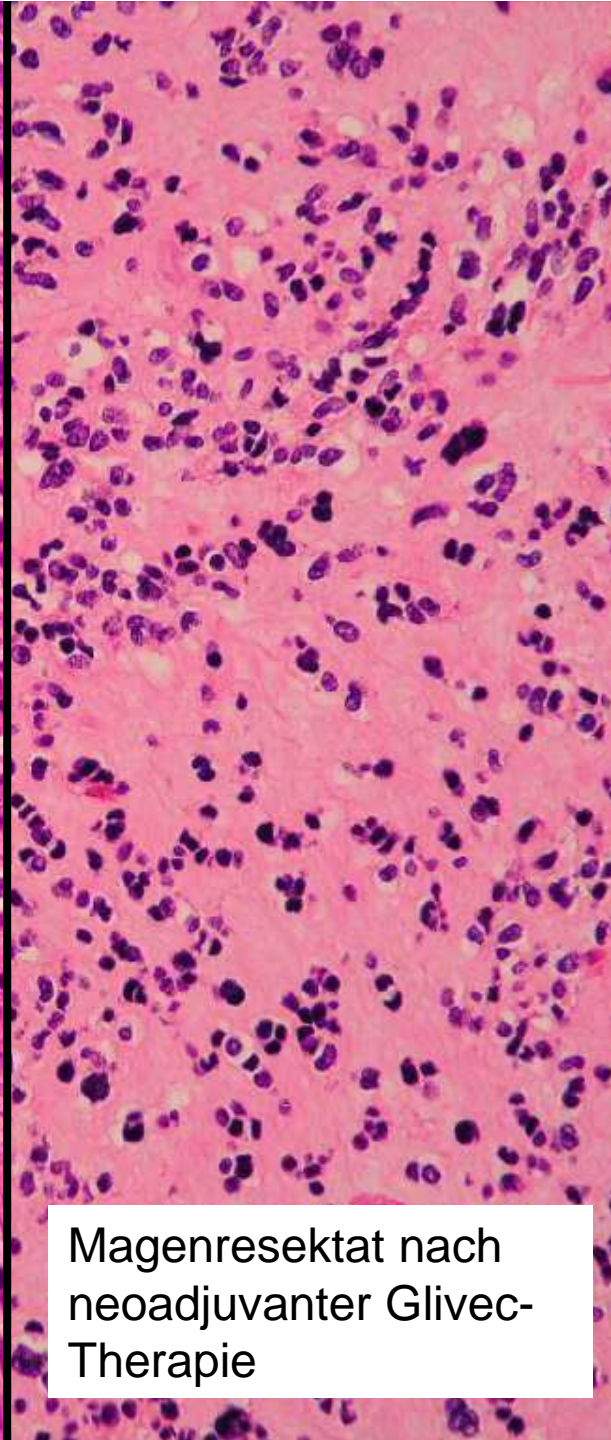
Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis

Table 1 KIT (CD117, stem cell factor receptor)-negative tumors that may simulate gastrointestinal stromal tumors (GISTs) clinically, grossly, or histologically. *SMA* smooth muscle actin

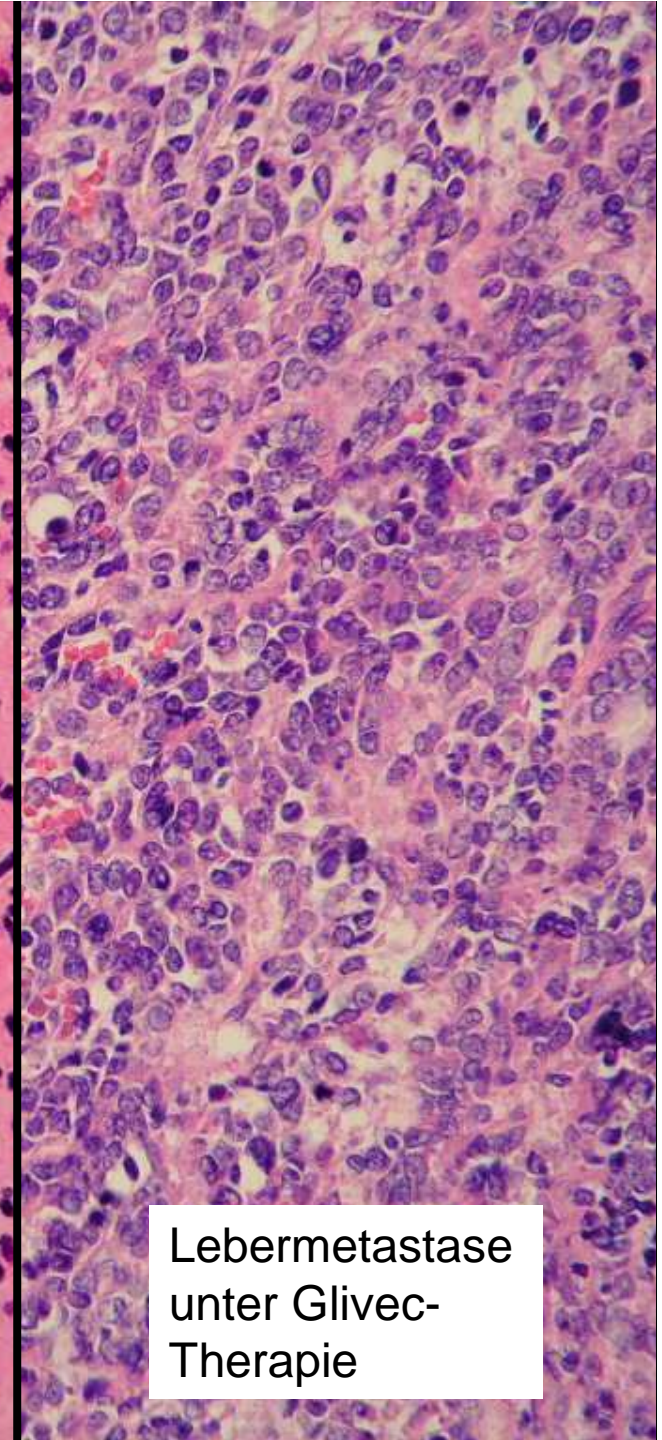
Entity	Similarities and differences from GIST
Esophageal leiomyoma	Paucicellular, composed of well-differentiated smooth muscle cells. Positive for desmin and SMA
Uterine-type leiomyoma	Usually pelvic, in young to middle-aged women. Positive for desmin, SMA, and estrogen and progesterone receptors
True leiomyosarcoma	Composed of well-differentiated smooth muscle cells, positive for desmin and SMA. Often presents as a polypoid intraluminal tumor
Inflammatory fibroid polyp	Spindle cell lesion, often CD34 positive. Slender spindle cells, admixed lymphoid cells, and eosinophils
Inflammatory myofibroblastic	Often in children, may form a transmural tumor gastric or intestinal mass, but more often an omental or mesenteric mass
Mesenteric desmoid	May have GIST-like gastric or intestinal involvement. Grossly very firm. Fibroblasts and myofibroblasts in collagenous background, CD34 negative
Dedifferentiated liposarcoma	Mesenteric, retroperitoneal, and may involve intestinal walls. May have a lipomatous component or have myxoid or pleomorphic MFH-like or fibrosarcoma-like features
Schwannoma	Usually small, yellow circumscribed submucosal tumors. Slender, often bundled S100-protein positive spindle cells in S100-negative fibrous background



Primäre Magenbiopsie



Magenresektat nach
neoadjuvanter Glivec-
Therapie

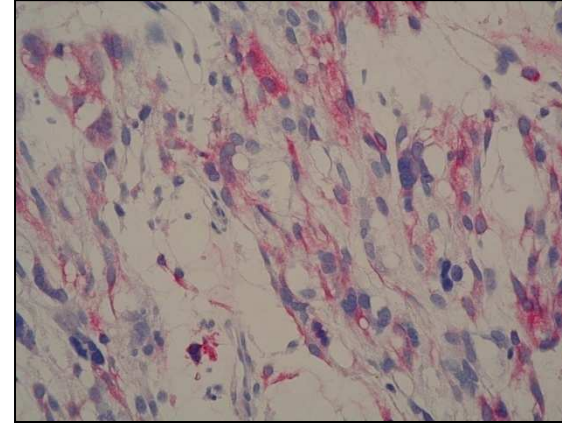
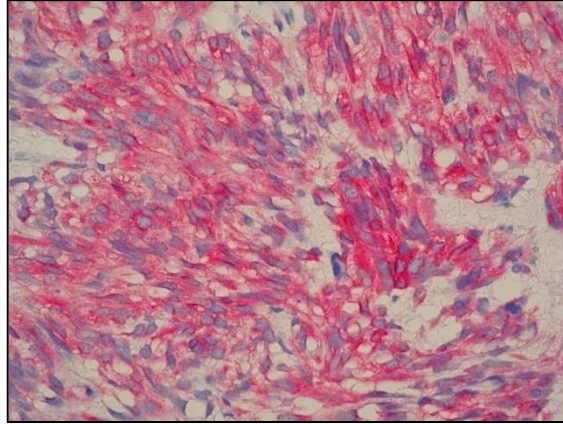


Lebermetastase
unter Glivec-
Therapie

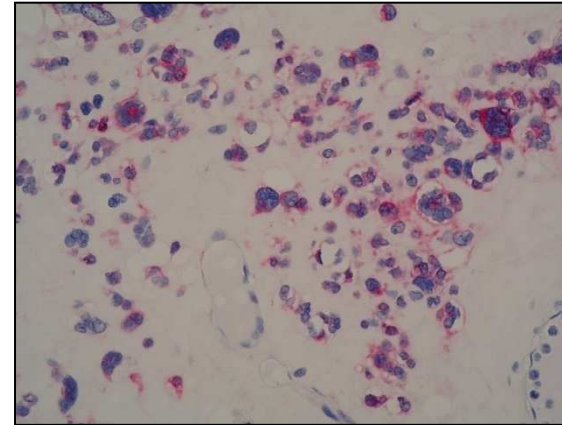
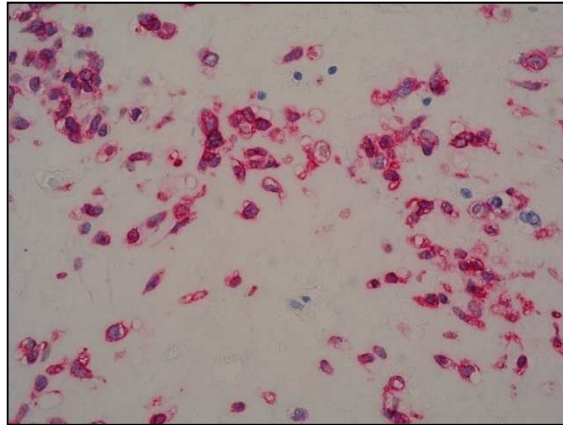
CD117

PDGFRA

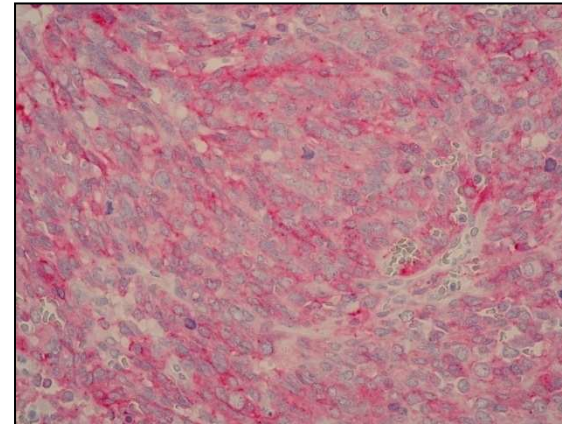
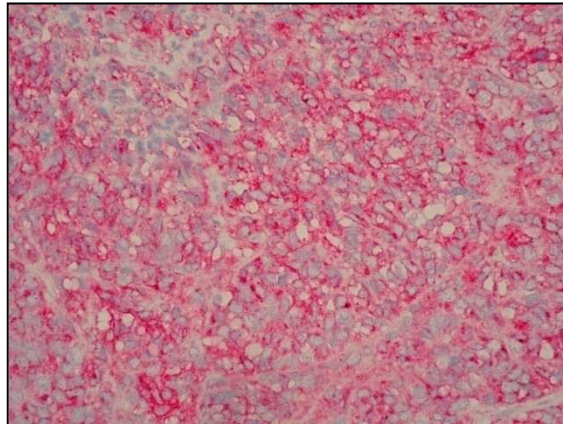
Primäre Biopsie



Magenresektat

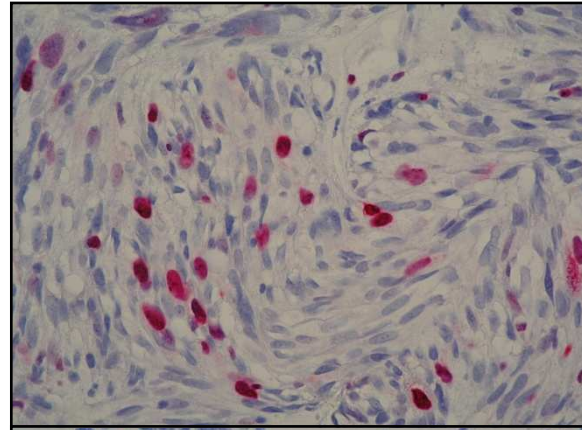


Lebermetastase

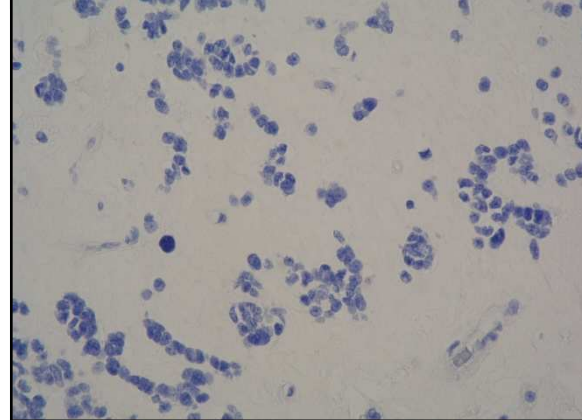


Ki67

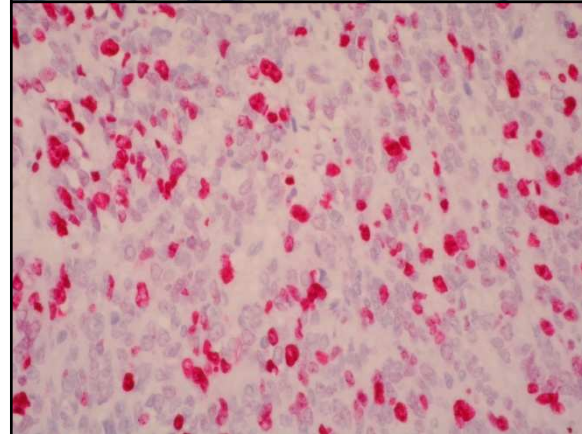
Primäre Biopsie



Magenresektat



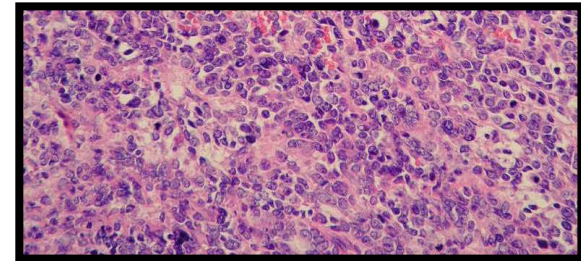
Lebermetastase



Histomorphologische Zeichen der Regression bei GIST nach Glivec-Therapie:

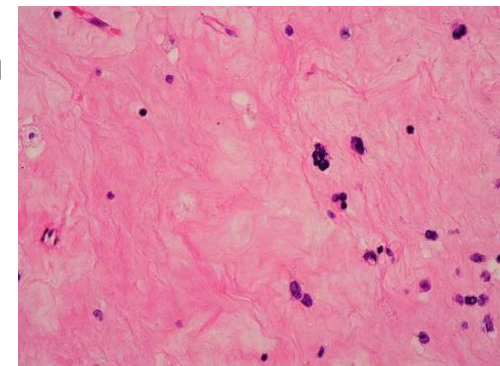
Tumorzellen:

- Änderung des Phänotyps von spindelzellig zu epitheloidzellig / pseudopapillär



Tumorstroma:

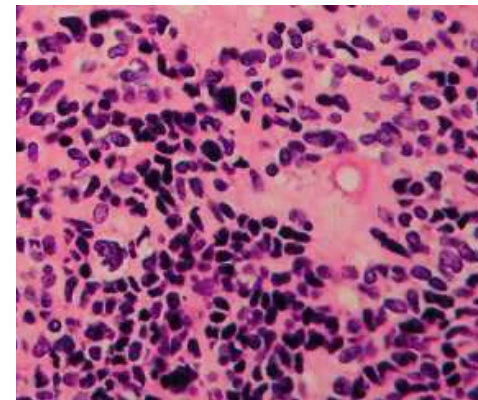
- Pseudozystische Veränderungen, Einblutung
- Myxohyaline Degeneration
- Ansammlungen von Makrophagen / Lymphozyten



Histomorphologische Zeichen der Regression bei GIST nach Glivec-Therapie:

- Anteil verbleibender vitaler Tumorzellen kann sehr variabel sein (< 1% bis > 90 %)
- Prognostische Bedeutung des Anteils verbleibender vitaler Tumorzellen ist noch unklar.

Scaife CL et al. Am J Surg 2003;186:6; Bauer S et al. Int J Cancer 2005;117:2; Pauwels P et al. Histopathology 2005;47:1



Mutationsanalyse

Primärmutationen:

- **95 %:**

Kit-Gen	Exon 9
Kit-Gen	Exon 11
PDGFRA-Gen	Exon 18
- **Selten:**

Kit-Gen	Exon 13
Kit-Gen	Exon 17
PDGFRA-Gen	Exon 12

Klinisch-therapeutische Relevanz der Primärmutationen

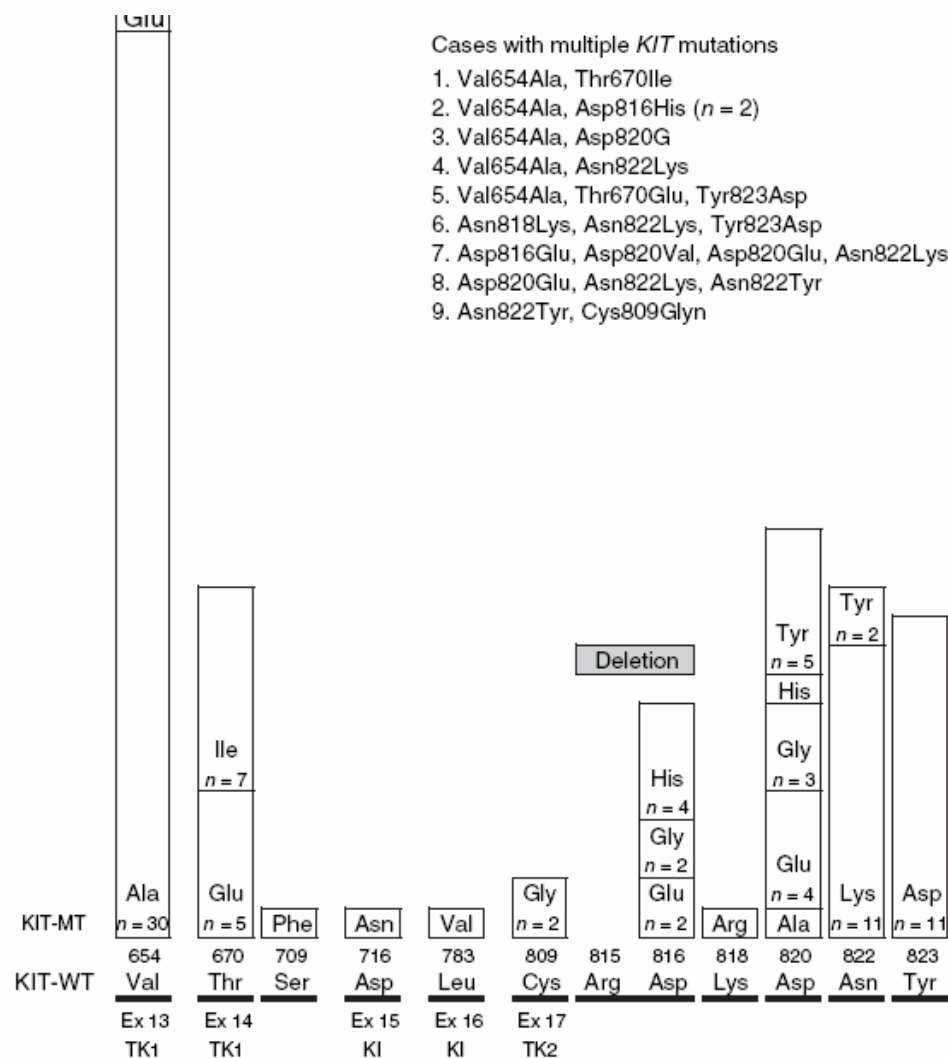
- **Kit-Gen Exon 9:** zumeist sensitiv bei doppelter Tagesdosis Glivec
- **Kit-Gen Exon 11:** Sensitiv, normale Tagesdosis, eine sehr seltene resistente Mutation (p.Val559Ile)
- **PDGFRA-Gen Exon 18:** Deletionen sensitiv, Punktmutationen resistent (p.Asp842Val, p.Asp846Val)
- **Kit-Gen Exon 13:** Sensitiv
- **Kit-Gen Exon 17:** Sensitiv
Punktmutation (p.Asn822Lys) resistent
- **PDGFRA-Gen Exon 12:** Sensitiv

REVIEW

Clinical significance of oncogenic *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumours

J Lasota & M Miettinen

Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, USA



Sekundäre Mutationen nach Glivec-Therapie mit Glivec-Resistenz

Figure 7. Frequency and distribution of 95 recently reported secondary *KIT* mutations. Window above shows a summary of oligoclonal *KIT* mutation genotypes identified in 10 patients. Figure is based on previously published studies.^{23–27,32,35,151–160}



Fallvorstellung Patient 8

**Dr. K. Hussein
Institut für Pathologie, MHH**

Anamnese

- 21 Jahre alter Mann
 - Erstsymptom: während der Arbeit kollabiert
 - Kammerflimmern > Defibrillation
 - Krampfanfall > Benzodiazepin > stabil
 - normofrequentes Vorhofflimmern > Metoprolol > stabil
 - Troponin-T o.p.B.
 - Anamnestisch Virusinfekt > aktuell o.p.B.
 - Körperliche Untersuchung o.p.B

Klinische Differentialdiagnose

- Virusmyokarditis
- Abklärung:
 - **Virusserologie negativ,**
 - **CRP o.p.B.**

Verlauf: +1 Monate

- Echokardiographie:
schwer eingeschränkte LV-Funktion
- Langzeit-EKG: Tacharrhythmia absoluta
- Koronarangiographie o.p.B.

Abdomen-Sonographie + 9 Monate

- Geringe Milzvergrößerung
- Mäßig Aszites
- Ansonsten o.w.p.B.

Verlauf

schwer eingeschränkte LV-Funktion

Tacharrhythmia absoluta

– Koronarangiographie o.p.B.



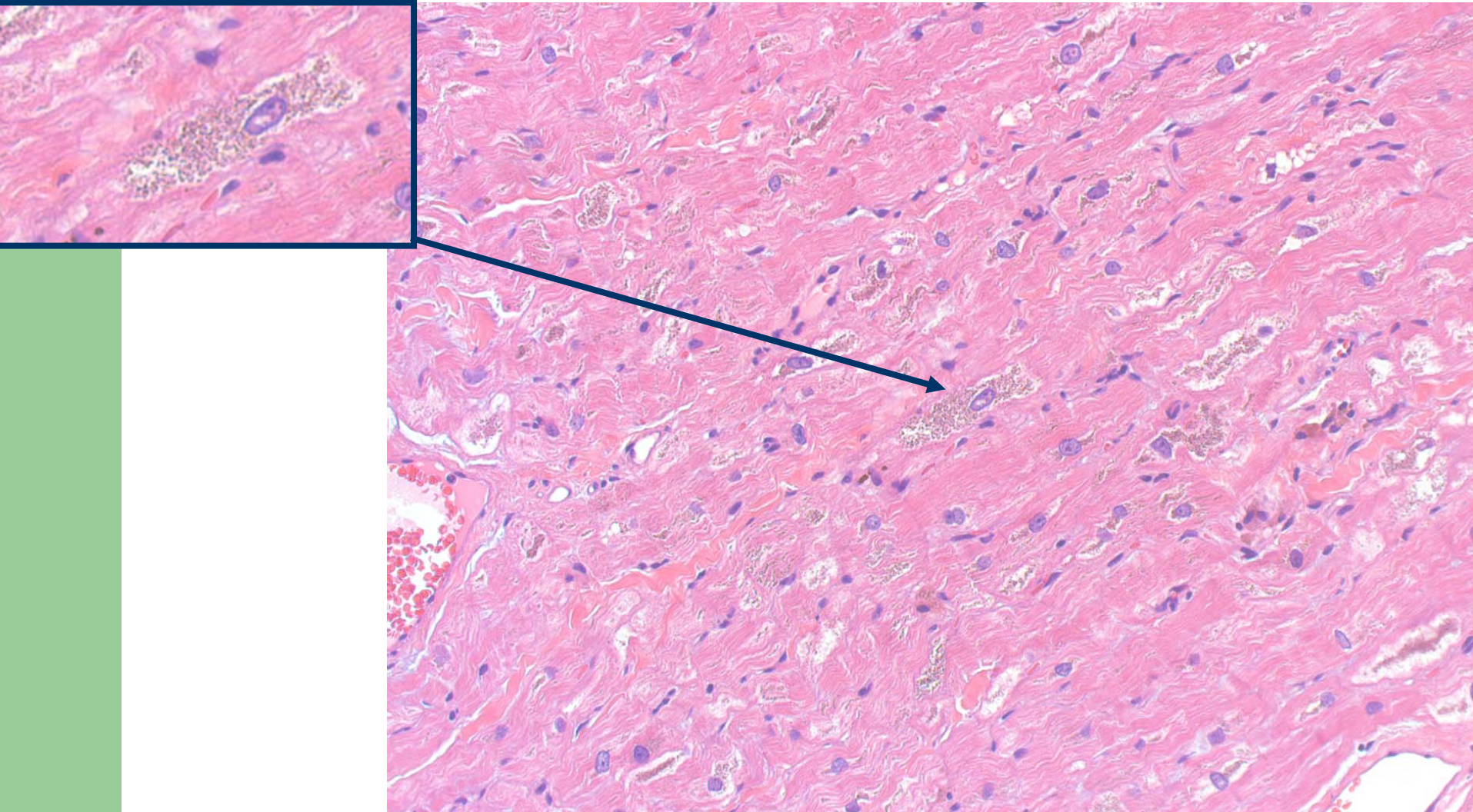
- + 1 Woche: *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) > im Verlauf mehrfach aktiviert
- + 3 Monate: Pulmonalvenen-Isolation

Status nach 9 Monate

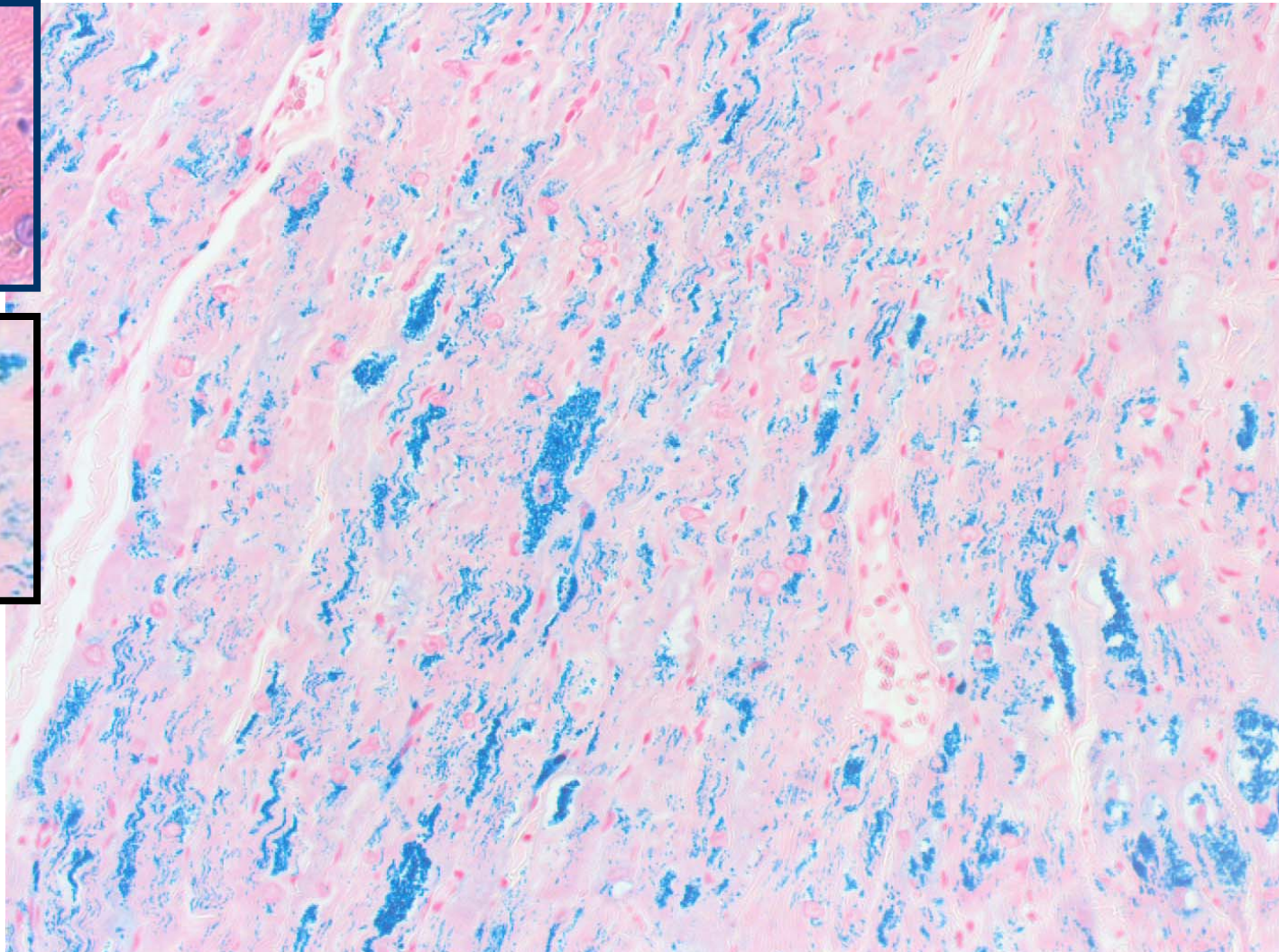
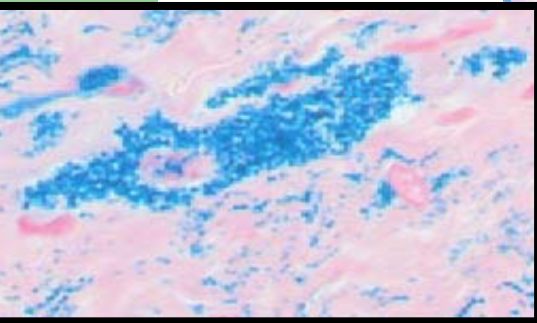
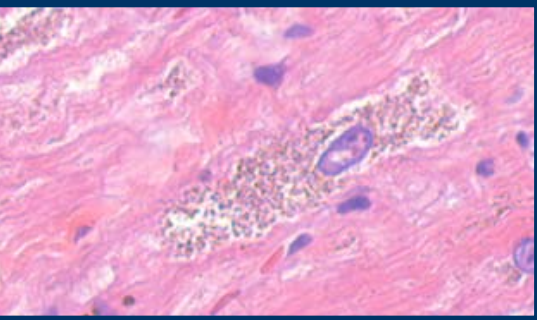
- Progrediente/refraktäre Kreislaufinsuffizienz
- Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
- Implantation eines *Left ventricular assist device* (LVAD) > Gewebsentnahme

Histologie – Herzspitze

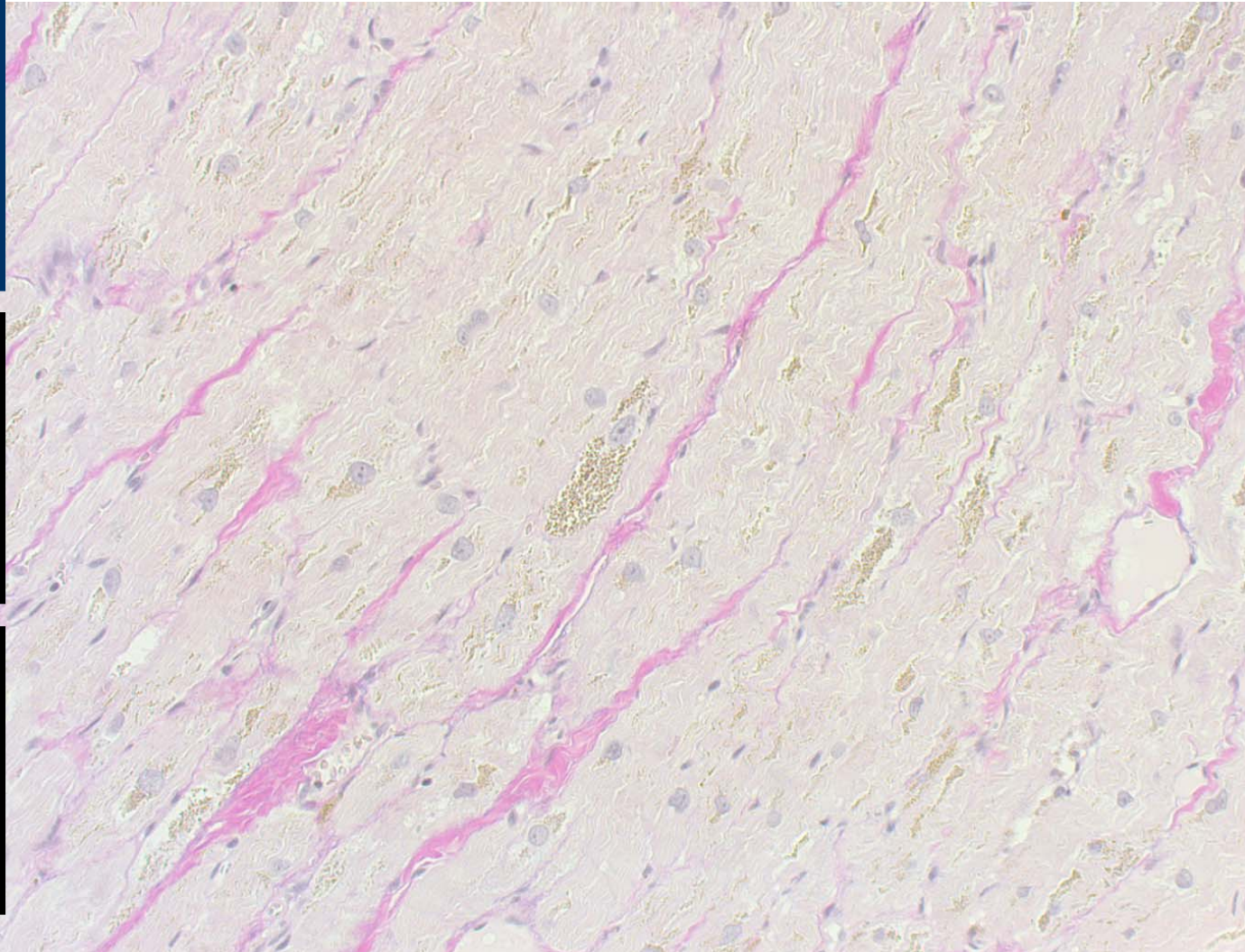
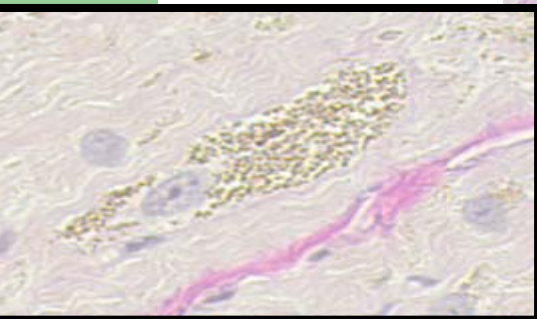
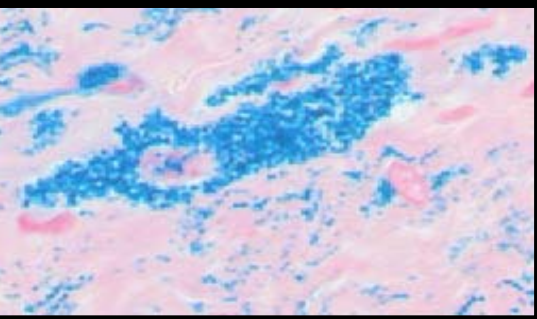
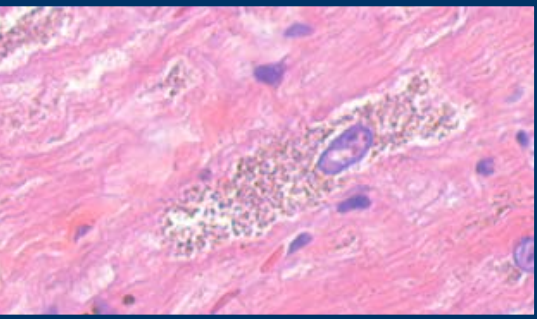
HE (x200)



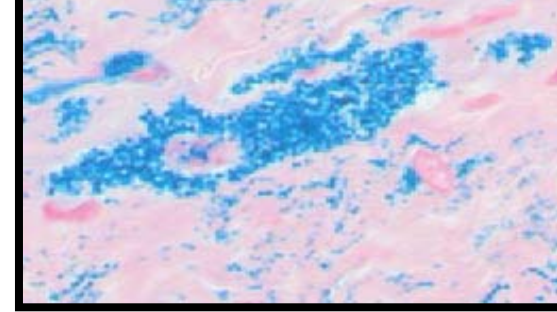
Berliner Blau (x200)



EvG (x200)



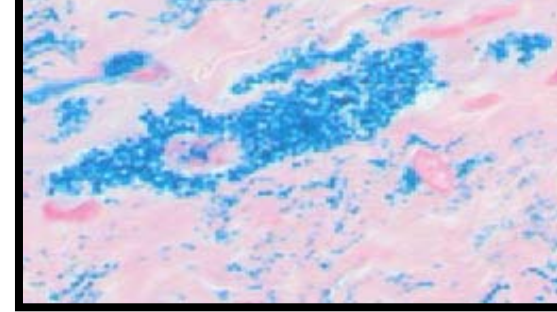
Diagnose



- Juvenile Hämochromatose

↑ Transferrin-Sättigung	94 %	(15-45)	> 45
↑ Ferritin	4460 µg/l	(34-210)	> 300
		Leberschäden	>1000
↑ Eisen	184 µg/dl	(60-160)	

Molekularpathologische Subklassifizierung



- Adulter Typ 1
 - **Juveniler Typ 2a / Typ 2b**
 - Adulter Typ 3
 - Adulter Typ 4
- Autosomal-resessiv
- Autosomal-dominat

Genetische Faktoren

- Typ 1 = adulte Form (4.-5. Lebensdekade)
 - > 6p21 **HFE1**-Gen-Mutationen
(H63D / C282Y)

HFE1 = hemochromatosis

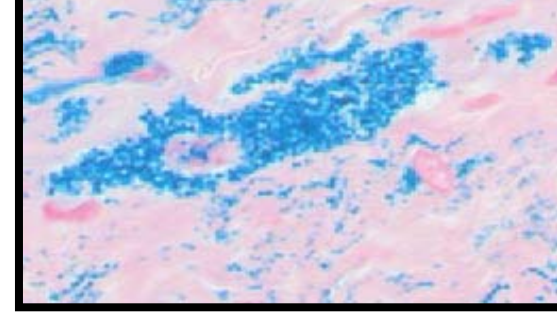
Genetische Faktoren

- **Typ 2 = juvenile Form (2. Lebensdekade)**
 - Typ 2a > 1q21 **HJV / HFE2**-Gen-Mutationen
hemojuvelin
 - Typ 2b > 19q13 **HAMP**-Gen-Mutationen
hepcidin antimicrobial peptide

Genetische Faktoren

- Typ 3 = adulte Form (4.-5. Lebensdekade)
 - > 7q22 **HFE3**-Gen-Mutationen
 - transferrin receptor 2
- Typ 4 = adulte Form (4.-5. Lebensdekade)
 - > 2q32 **HFE4**-Gen-Mutationen
 - ferroprotein 1

Abschließende Diagnose



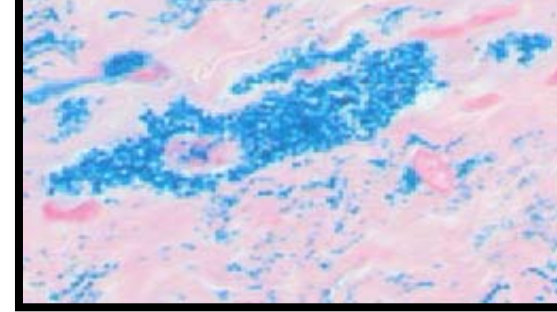
Autosomal-recessiv hereditäre
juvenile Hämochromatose Typ 2 a
(HJV G320V +/-; Institut für Humangenetik, MHH)

> klinisch isoliert kardiale Manifestation

Kein Anhalt für:

Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Hautveränderung,
Hypogonadismus, Athropathie

Zusammenfassung



- Differentialdiagnose

Herzrhythmusstörungen mit/ohne Herzinsuffizienz

- juvenile und adulte Hämochromatose
- Molekularpathologische Subklassifizierung
 - HJV/HFE2, HAMP > juvenile Typen 2a / 2b
 - HFE1, HFE3, HFE4 > adulte Typen 1, 3, 4

Dr. Stauch
Aurich
Fall 9



**Medizinische Hochschule
Hannover**

Maennlich 37a

Erbrechen nach den Mahlzeiten

HIV-

Gastroskopie : Corpus und Antrum unauffaellig

Duodenum Ulceration, Oedem , Haemorrhagien

Keine weiteren Angaben

